

كلية الصيدلة
السنة الثالثة



الصيدلة الفيزيائية
القسم النظري

مدرس المقرر:
د.هاشم ضبيط

مقرر كامل





الصيدلة الفيزيائية

Physical pharmacy

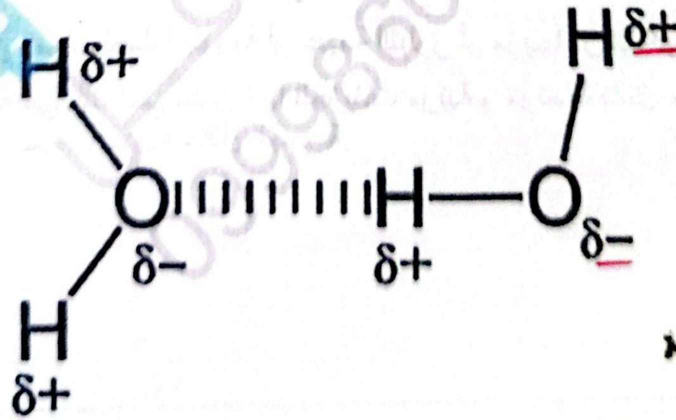
خصائص الحالة الصلبة

- إن الحالات الثلاث للمادة هي الحالة الصلبة و السائلة و الغازية.
- ينتشر البخار في وعاء مغلق ليشغل كامل الحجم (الفراغ) بينما يتدفق السائل ليملأ بشكل كامل جزءا من الوعاء أما المواد الصلبة فهي تحتفظ بشكلها الأصلي مالم تطبق قوى ضغط عليها.
- يتبين من هذا المثال أن المواد الصلبة فريدة بخصائصها و لشكلها الفيزيائي تأثير على طريقة سلوكها و تصرفها.
- معظم المواد الدوائية و السواغات تكون بالحالة الصلبة عند درجة الحرارة و الضغط العاديين.

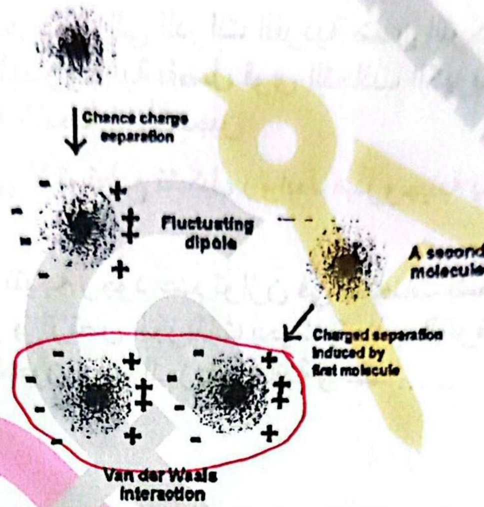
الروابط بين الجزيئات في الحالة الصلبة

- تتألف المواد الصلبة من جزيئات تبقى قريبة من بعضها البعض بفضل القوى فيما بينها.
- تعود قوة الارتباط بين جزيئتين إلى الذرات الفردية ضمن التركيب الجزيئي، فعلى سبيل المثال تتشكل الروابط الهيدروجينية بفضل قوى التجاذب الكهربائي الساكن بين ذرة هيدروجين و ذرة سالبة الشحنة كالأكسجين
- و بالنسبة للجزيئات التي لا تستطيع تشكيل روابط هيدروجينية يحدث التجاذب بفضل قوى فاندرفالس.
- تتشكل قوى فاندرفالس نتيجة وجود عدم توازن في الشحنات ضمن الجزيئة مما يجعلها بشكل مغناطيس صغير و ترتص الجزيئات بحيث يتجاذب الطرف المشحون إيجابيا للجزيئة الأولى مع الطرف المشحون سلبيا للجزيئة الثانية و هكذا......

الرابطة الهيدروجينية



قوى فاندر فالس



التبلور
- Crystallization -

- يمكن أن تكون المواد الصلبة بلورية أو عديمة التبلور أو مزيجا من الشكلين.
- المواد البلورية هي تلك التي تكون فيها الجزيئات مرتبة و مرتصة بشكل منتظم و هذا الترتيب يتكرر لمرات عديدة خلال الجسيمة.

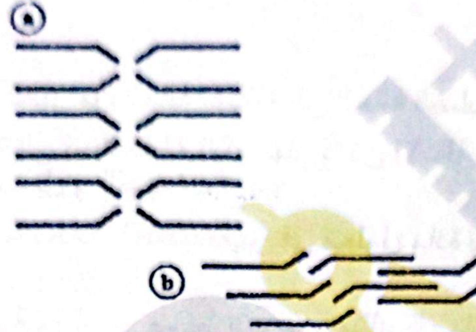


Fig. 8.1 • A representation of two polymorphic forms of a crystal consisting of a molecule shown as a 'hockey stick' shape.

- تمتلك البلورات صفة مميزة هي نقطة الانصهار و هي درجة الحرارة التي تتحطم عندها الشبكة البلورية و ذلك بسبب اكتساب الجزيئات طاقة كافية من عملية التسخين للتغلب على قوى الجذب التي تربط أجزاء البلورة مع بعضها و بذلك فإن البلورات ذات قوى الربط الضعيفة تمتلك درجة انصهار منخفضة مثل البارافينات التي تمتلك فقط قوى فاندرفالس بين الجزيئات.
- بينما تمتلك البلورات ذات الروابط القوية ضمن الشبكة البلورية نقطة انصهار مرتفعة.

• يتم إنتاج البلورات بإحداث تغيير من الحالة السائلة إلى الحالة الصلبة و هناك خياران:

1) • الأول بتبريد عينة منصهرة إلى تحت نقطة الانصهار و من الأمثلة الصيدلانية على التبلور من خلال التبريد تشكل التحاميل و الكريمات.

2) • الطريقة الثانية للتبلور هي من خلال إحداث تغيير في محلول مادة يؤدي إلى تشكل المادة الصلبة (الراسب).

• فمن المعروف أنه عند درجة حرارة و ضغط محددين تمتلك كل مادة انحلالية عظمى ضمن أي سائل و هنا نحصل على محلول مشبع.

• و للحصول على بلورات من محلول مشبع فمن الضروري تواجد كمية من المادة اكبر من الكمية الممكن إذابتها أي يكون لدينا محلول فوق مشبع و عندها سيتطور التبلور حتى يحدث توازن بين الجسيمات الصلبة البلورية و بين المحلول المشبع.

و للحصول على راسب صلب انطلاقا من محلول يمكن أن نقوم بما يلي:

1) • إزالة السائل بالتبخير مما يرفع تركيز المادة المنحلة في المحل المتبقي و بهذه الطريقة يحضر ملح البحر.

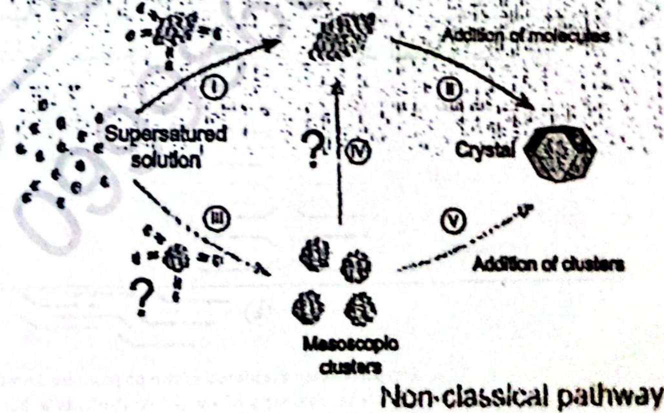
2) • تبريد المحلول بإعتبار أن معظم المواد تصبح أقل انحلالا عند انخفاض درجة الحرارة.

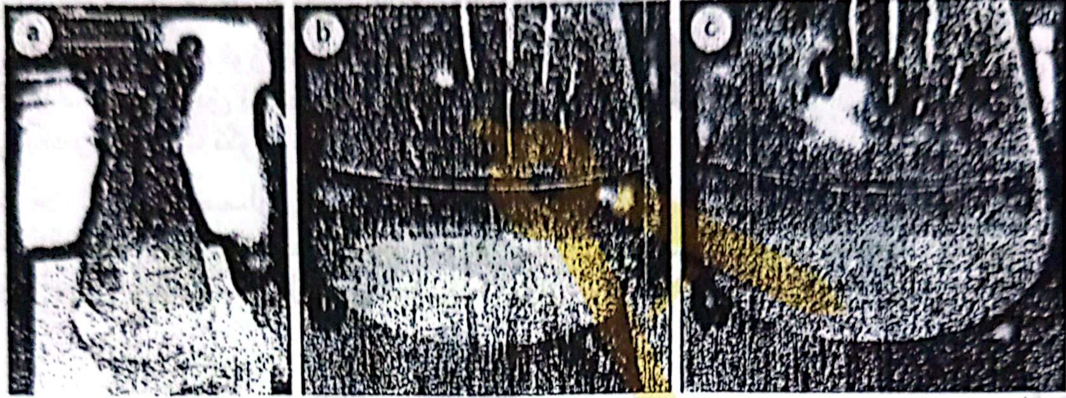
3) • إضافة سائل أخر و الذي يمتزج مع المحلول و لكن المادة المنحلة تمتلك انحلالا ضعيفا فيه و غالبا ما يدعى السائل الثاني المحل المضاد.

تتم بلورة معظم الأدوية بإضافة الماء كمحل مضاد إلى محلول دواء في محل عضوي.

فعلى سبيل المثال إذا كان الدواء غير منحل في الماء و لكن ينحل بحرية في الإيتانول فيمكن للدواء عندها أن يتبلور بإضافة الماء إلى المحلول الكحولي القريب من الإشباع.

- تسمى العملية التي تتشكل من خلالها البلورات التنوي و النمو. التنوي هو تشكل كتلة صغيرة و التي يمكن أن تنمو عليها البلورة. النمو هو إضافة مزيد من جزيئات المادة المنحلة على موقع تشكل النواة. و لتحقيق التنوي و النمو فإنه من الضروري وجود محلول فوق مشبع . المحلول فوق المشبع غير ثابت ترموديناميكيا و لذلك فإن المحلول يرجع إلى حالة الثبات عن طريق ترسب الكمية الزائدة من المادة المنحلة و العودة إلى حالة الإشباع. و في بعض الحالات تكون عملية التنوي بطيئة
- العديد من الطلاب يحصلون على محلول فوق مشبع و لكن لا يحدث التبلور و بمجرد خدش البيشر بقضيب زجاجي يحدث التبلور سريعا. ينتج الخدش سطحا خشنا يتصرف كموقع تنوي و يسبب تبلور المحلول فوق المشبع سريعا.

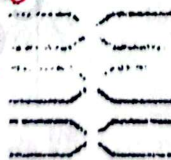




تعدد الشكل البلوري

Polymorphism

- إذا تغيرت شروط التبلور بأي طريقة فإنه من الممكن أن تبدأ الجزيئات بتشكيل بلورات ذات نمط ترتيب مختلف عن تلك التي تتشكل عند استخدام الشروط الأصلية.
- يمكن أن يكون التغير في الشروط عبارة عن استخدام محل مختلف أو تغيير في سرعة التحريك أو اختلاف في كمية الشوائب الموجودة و هنا يمكن أن نحصل على بلورات ذات ترتيب و ارتصاص للجزيئات مختلف و هذا ما يدعى بتعدد الشكل البلوري.



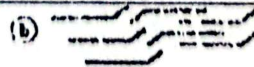


Fig. 8.1 • A representation of two polymorphic forms [illegible] of a molecule shown as a hockey [illegible]

- بالنظر إلى ترتيب الارتصاص في الشكل السابق فإنه يمكن ملاحظة أن الجزيئات في الحالة A متباعدة بشكل أكبر من تلك في الحالة B مما يعني أن الشكلين البلوريين سيمتلكان كثافتين مختلفتين.
- كما يبدو من الأسهل سحب جزيئة فيزيائيا خارج التركيب A مقارنة بالتركيب B بإعتبار أن الجزيئات في التركيب B متشابكة بشكل أكبر.
- لذلك فإن الشكل البلوري A يمتلك نقطة انصهار أخفض من تلك التي يمتلكها الشكل B
- الشكل البلوري A ينحل بسهولة أكبر من الشكل B
- الشكل البلوري A يطحن بسهولة أكبر من الشكل B باعتبار أنه يمتلك خطوط كسر طبيعية أفقية و عمودية مما يعني أن خصائص الطحن و الانضغاط لكلا الشكلين ستكون مختلفة.

- إن أي تغير في ترتيب الارتصاص لنفس الجزيئة ضمن الأشكال البلورية المختلفة يؤدي إلى تغيرات هامة في خصائص المادة الصلبة.
- معظم المواد الدوائية و السواغات تتواجد بأشكال بلورية متعددة و فق النمط monotropic polymorphism و يعني أنه:يوجد شكل بللوري واحد ثابت و أي شكل بللوري ثاني قد يتشكل يكون غير ثابت و يتحول مع الزمن إلى الشكل الثابت.
- بعض المواد قد تبدي صفة enantropic polymorphism و التي تعني ان المادة تحت شروط مختلفة (حرارة-ضغط) تتحول بشكل عكوس بين الأشكال الثابتة البلورية المتناوبة او البديلة.
- و عادة بالنسبة لعديدات الشكل البلوري احادية التوجه فإن الشكل الثابت الحقيقي يمتلك درجة الإنصهار الأعلى و كل الأشكال الأخرى غير ثابتة و تتحول بعد فترة من الزمن إلى الشكل الثابت بحسب الشروط التي تخزن فيها.

• نقطة انصهار عالية = شبكة بلورية قوية- من الصعب إزالة جزيئة- سرعة انحلال منخفضة

• نقطة انصهار منخفضة= شبكة ضعيفة- من السهل إزالة جزيئة- سرعة انحلال عالية

تعدد الشكل البللوري و التوافر الحيوي

• معظم الأدوية كارهة للماء و تملك انحلالية محدودة جدا في الماء و تكون سرعة انحلالها بطيئة و هذا يؤدي إلى توافر نسبة صغيرة من الدواء المتناول للمريض (توافر حيوي منخفض).

• مثال عن أهمية تعدد الشكل البللوري في التوافر الحيوي هو معلق بالميتات الكلورأمفنكول.

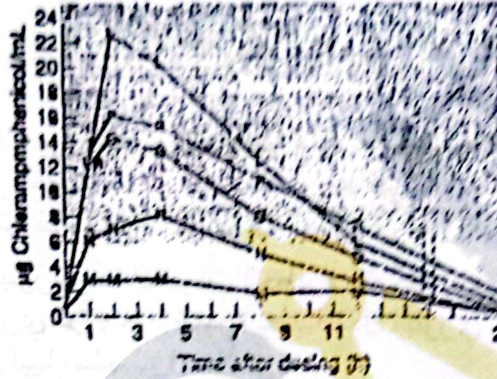


Fig. 8.3 • Comparison of mean blood serum levels after administration of chloramphenicol palmitate suspensions using varying ratios of the stable (α) and the metastable (β) polymorphs. M = 100% α polymorph. N = 25:75 β:α, O = 50:50 β:α, P = 75:25 β:α, L = 100% β-polymorph. Reproduced from Aguiar et al 1976, with permission.

- بالنسبة للأدوية المنحلة بحرية في الماء فإن التوافر الحيوي لا يتأثر بالانحلال و بالتالي لا يؤثر تعدد الشكل البلوري في التوافر الحيوي لها.
- أما بالنسبة للأدوية ضعيفة الانحلال فيجب ضبط الشكل متعدد البلورات لضمان الحصول على نفس التوافر الحيوي لها في كل مرة يتم فيها تصنيع المستحضر الدوائي و خلال العمر على الرف للمستحضر.
- اذا تم استخدام الشكل البلوري غير الثابت للمادة الدوائية فسيتحول إلى الشكل الثابت خلال العمر على الرف مما يؤدي إلى انخفاض في التوافر الحيوي و بالتالي انخفاض في التأثير العلاجي لبعض المستحضرات.
- يمكن أحيانا اتباع استراتيجية استخدام الشكل البلوري الأكثر انحلالا بشرط أن يبقى ثابتا بشكل كاف خلال العمر على الرف للمستحضر.

استنتاج

- سيمتلك الشكل البلوري الثابت سرعة الانحلال الأبطأ لذلك من الممكن لتسريع الانحلال استخدام الشكل البلوري غير الثابت. و لكن يكمن الخطر هنا في أن هذا الشكل غير الثابت يمكن ان يتحول للشكل الثابت أثناء العمر على الرف مما يؤدي لتغير في الخصائص.
- و بإعتبار أن لتعدد الشكل البلوري هذه التأثيرات الخطيرة فيتوجب على مصنعي المواد الدوائية تفحص موادهم للتحري عن وجود ظاهرة تعدد الشكل البلوري و انتقاء الشكل الأنسب في كل مرة ينتجون فيها مستحضرا.
- يؤثر تعدد الشكل البلوري في خصائص أخرى للمادة الدوائية مثل قابلية الانضغاط كما هو الحال في حالة الباراسيتامول لذلك يتوجب تفحص الأشكال البلورية المختلفة لانتقاء الشكل الأكثر انضغاطا.
- كما يؤثر في انسيابية المساحيق و سهولة حقن المعلقات.

Analytical issues

- Difficulties in identification arise when samples that are thought to be the same substance give different infrared spectra in the solid state because they exist in different polymorphic forms.
- Change in polymorphic form can be caused by grinding with potassium bromide when samples are being prepared for infrared analysis.
- Changes in crystal form can also be induced by solvent extraction methods used for isolation of drugs from formulations prior to examination by infrared spectroscopy – these can be avoided by converting both samples and reference material into the same form by recrystallisation from the same solvent.

Tip

It is not possible to predict whether a particular drug will exist as several polymorphic forms and hence caution should always be applied when processing drugs to avoid possible changes in polymorphic form and hence of their properties.

الهيدرات و السولفات
Hydrates and solvates

- يمكن لبعض المواد الدوائية اثناء تبلورها ان تحتجز بعض جزيئات المحل الفردية ضمن شبكتها البلورية و عندما يكون المحل هو الماء تدعى المادة هيدرات (مونوهيدرات- دي هيدرات- تري هيدرات- هيمي هيدرات)
- اذا تم احتجاز محل اخر غير الماء في الشبكة البلورية فتدعى عندها المادة سولفات (ايتانولات). و بشكل عام لا يحبذ استخدام السولفات في الصيدلة لأن وجود بقايا المحل العضوي يمثل شوائب غير ضرورية مالم تبدي خصائص مميزة و أمانا كافيا.
- للهيدرات خصائص مختلفة تماما عن خصائص الشكل اللاماني (أنهيدروس) فيمكن أن تكون سرعة الانحلال أكبر او أخفض. و في معظم الحالات يكون الشكل اللاماني اسرع انحلالا من الشكل الهيدرات. مثال الثيوفيللين

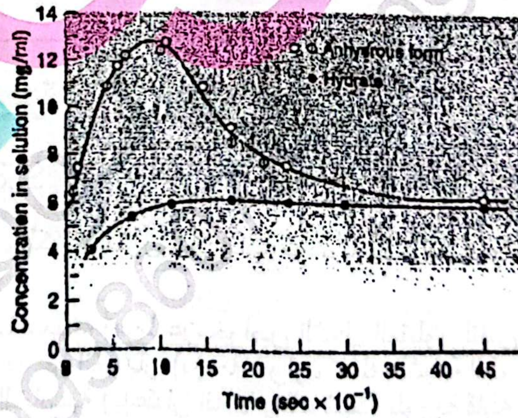


Fig. 8.4 • The dissolution of theophylline monohydrate rising to an equilibrium solubility, compared with that for theophylline anhydrous which forms a supersaturated solution with a peak over twice that of the dissolving hydrate, before crystallizing to form the true equilibrium solubility. Reproduced from Shefter & Higuchi 1963, with permission.

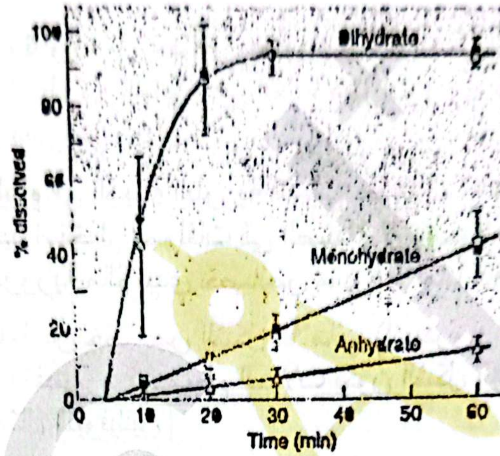


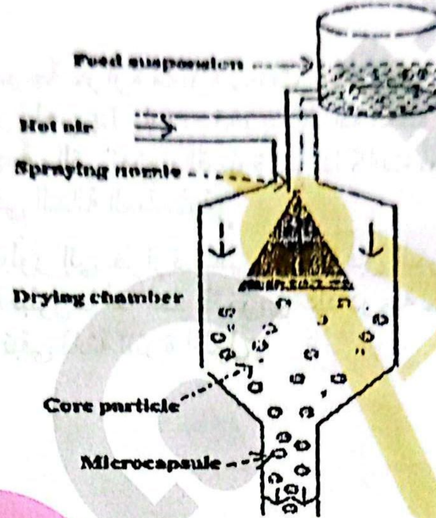
Fig. 8.5 • The dissolution behaviour for erythromycin as the anhydrate, monohydrate and dihydrate, showing a progressively faster dissolution rate as the level of hydrate is increased. Reproduced from Allen et al 1978, with permission.

- ٩ -

حالة عدم التبلور
- Amorphous state -

- عندما تكون المادة بالحالة الصلبة و لكن لا تكون الجزيئات مرتصة بشكل متكرر و منتظم نقول عنها غير متبلورة.
- تمتلك المواد عديمة التبلور خواصا مختلفة تماما عن خواص الشكل المتبلور لنفس المادة، فعلى سبيل المثال تمتلك البلورات درجة انصهار (درجة حرارة تفكك الشبكة البلورية) بينما لا يمتلك الشكل عديم التبلور هذه الخاصية (بإعتبار انه لا يملك شبكة بلورية قابلة للتفكك).
- تمتلك المواد البوليميرية و العالية الوزن الجزيئي جزيئات ضخمة جدا يصعب عليها الارتصاص لتشكيل البلورات، و غالبا في مثل هذه المواد نصادف مناطق منتظمة ضمن التركيب محاطة بمناطق عدم ترتيب لذلك تدعى نصف متبلورة و من غير الممكن إنتاج عينات متبلورة بشكل كامل من هذه المواد، و على كل حال فإن نسبة التبلور تتغير وفقا لشروط عملية التبلور و هذا الأمر يمكن أن يؤثر في خصائص المادة ووظائفها في المنتجات الصيدلانية.

• و بالنسبة للجزيئات منخفضة الوزن الجزيئي فإنه يمكن إنتاج الشكل عديم التبلور إذا كانت عملية التصلب سريعة جدا بحيث لا تمتلك الجزيئات فرصة لتنتظم بالطريقة الصحيحة لتشكل بلورة (يمكن أن يحدث هذا عندما يتم تجفيف محلول بالإرذاذ على سبيل المثال).



• كما يمكن أن تتشكل البلورية و من ثم تتحطم و هذا يحدث إذا ما تعرضت البلورة لطاقة كبيرة كالتي تأتي من عملية الطحن، و على كل حال فإن البلورة المتحطمة تكون غير ثابتة ترموديناميكيا و تتحول مرة اخرى إلى الشكل البلوري و يمكن أن يكون هذا التحول بطيئاً أو سريعا.

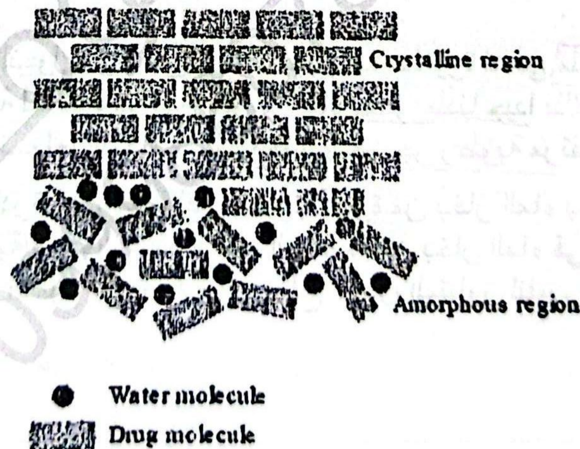


Fig. 8.6 • The disruption of a crystal (represented as a brick wall) giving the possibility for water vapour absorption in the amorphous region.

- تمتلك الأشكال عديمة التبلور درجة حرارة مميزة يحدث عندها تغيرا هاما في الخصائص تدعى درجة حرارة التحول الزجاجي Tg. إذا تم تخزين المادة تحت درجة الحرارة هذه فإنها ستكون في الحالة الزجاجية والتي تمتع بالقساوة أما إذا كانت فوق درجة حرارة التحول الزجاجي فإنها تكون في الحالة المطاطية.
- و عند تسخين المادة عديمة التبلور إلى حرارة أعلى من Tg فإن الجزيئات ستمتلك حركية كافية مما قد يشجع على إعادة تبلورها أما عند التخزين عند درجة حرارة اخفض من Tg فإن هذه المواد عديمة التبلور تبقى ثابتة لفترة أطول.

- يمكن تخفيض درجة حرارة التحول الزجاجي بإضافة جزيئات صغيرة تدعى ملدنات و التي تتسلل بين الجزيئات الزجاجية لتعطيها حركية أكبر و الماء يعتبر ملدنا جيدا لذلك فإن معظم المواد تنخفض درجة حرارة تحولها الزجاجي عند تخزينها في جو رطوبة مرتفع.
- معظم المواد عديمة التبلور قادرة على امتصاص كميات كبيرة من بخار الماء بينما يدمص بخار الماء على المواد البلورية و تكون عادة الكمية الممتصة من بخار الماء في المواد عديمة التبلور أكبر بكثير من الكمية المدمصة على سطح الشكل المتبلور لنفس المادة.



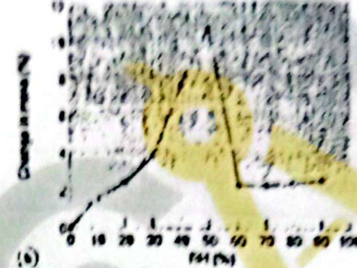


Fig. 8.7 • (a) [illegible] water sorption isotherm for crystalline lactose monohydrate, the quantity of water adsorbed to the [illegible] (b) [illegible] water sorption isotherm for amorphous lactose, showing a rise to around 11% water content due to the uptake, followed by water loss as the sample crystallises and the absorbed water is expelled.

- نلاحظ من الشكل السابق أنه عندما ترتفع الرطوبة النسبية فوق ال ٥٠ % يحدث انخفاض في محتوى الماء ضمن اللاكتوز عديم التبلور و ذلك بسبب حدوث التبلور و مع ذلك تتبقى كمية من الماء هي ماء التبلور التي تشكل اللاكتوز مونوهيدرات.
- كمية الماء اللازمة لتشكيل اللاكتوز مونوهيدرات هي ٥ % و/و و هي اقل بكثير من كمية الماء التي يمتصها اللاكتوز عديم التبلور ١١% و/و.

حساس للحلوة ← تخرب بالعدم التبلور
ثابتة بالبلورية

• إن العديد من المواد الحساسة الحلمهة تتخرب عندما تكون بالحالة عديمة التبلور بينما تبقى ثابتة عندما تكون بالحالة البلورية.

Table 8.1 The chemical stability of cephalothin sodium related to the amorphous content of the sample

Sample	% amorphous	% stable drug after storage at 31% RH 50°C
Crystalline	0	100
Freeze-dried	12	100
Freeze-dried	46	85
Spray-dried	53	44

(Data derived from Pikal et al 1978.)

• يمكن للطحن و التنعيم micronization أن يحول العديد من المواد المتبلورة إلى غير متبلورة جزئيا و هذا التحول يكون أكبر كلما كانت طاقة الطحن أكبر

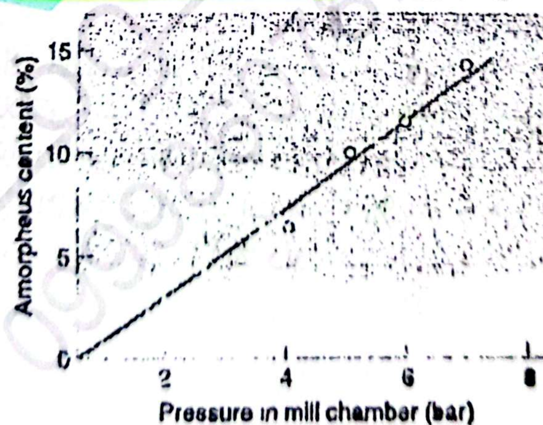


Fig. 8.8 • The amorphous content induced in crystalline lactose as a consequence of milling in an air-jet mill at different air pressures. Redrawn from Briggner et al 1994, with permission.

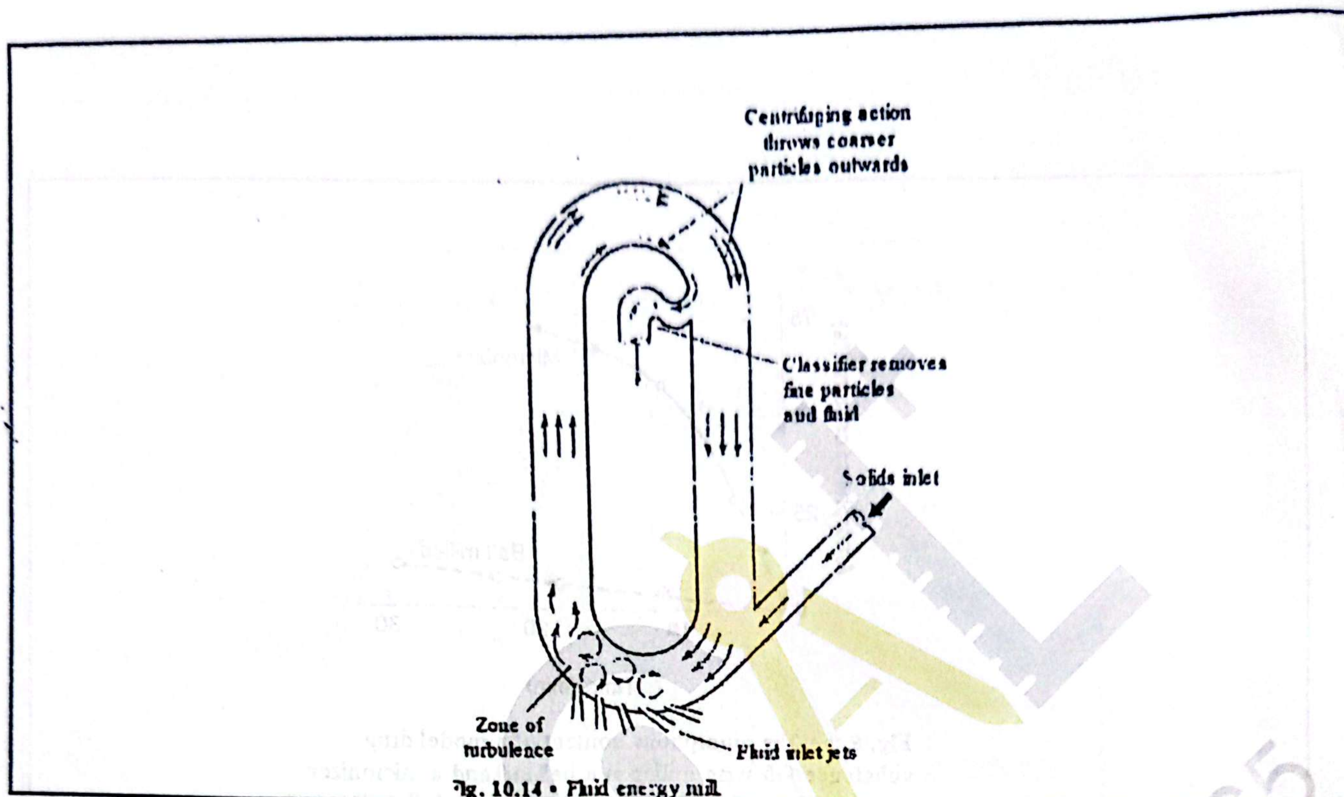


Fig. 10.14 • Fluid energy mill

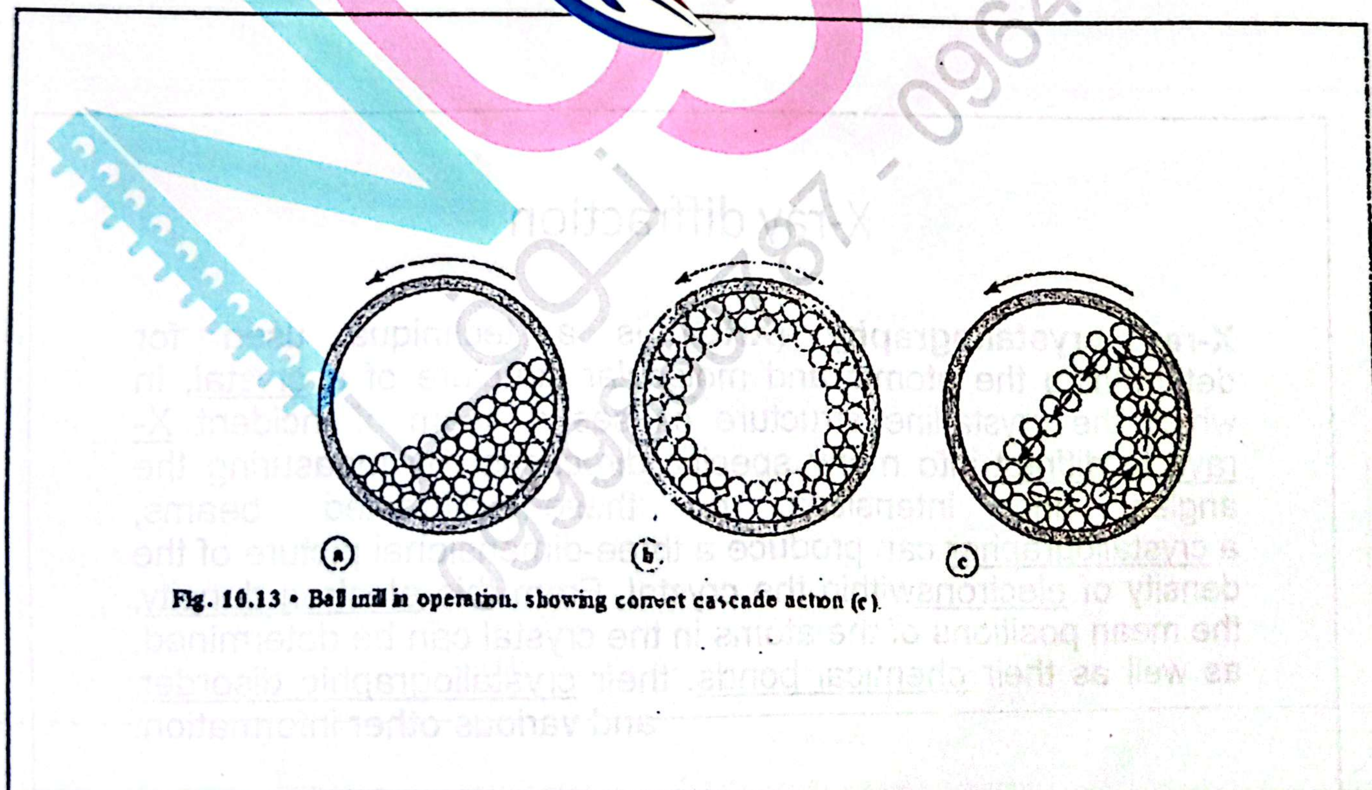


Fig. 10.13 • Ball mill in operation, showing correct cascade action (c).

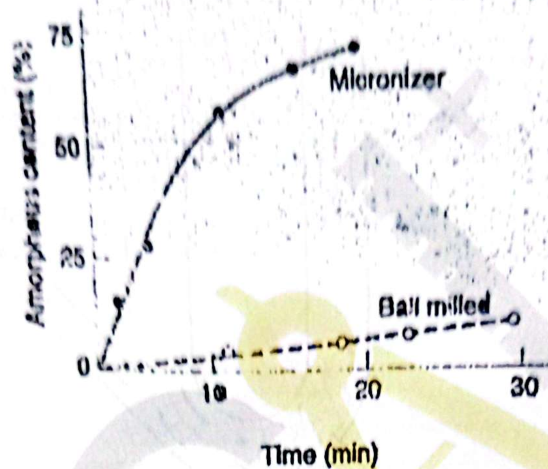
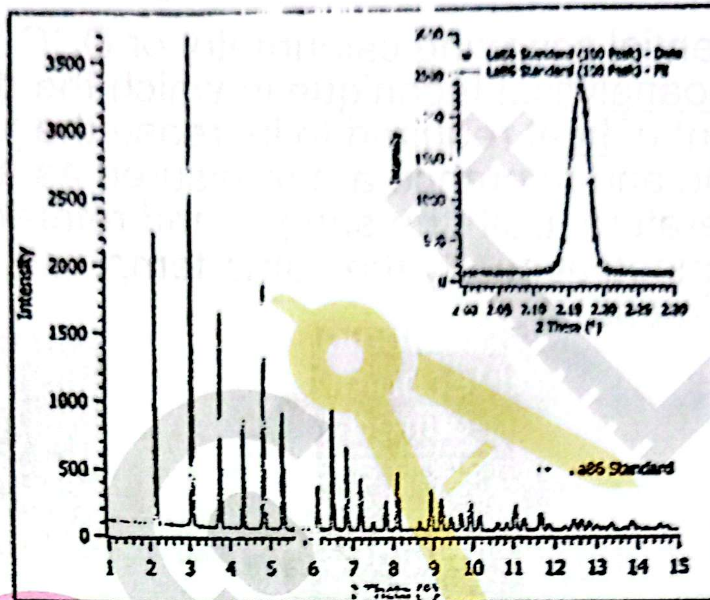


Fig. 8.9 • The amorphous content of a model drug substance following milling in a ball mill and a micronizer Redrawn from Ahmed et al 1996, with permission.

X-ray diffraction

X-ray crystallography (XRC) is a technique used for determining the atomic and molecular structure of a crystal, in which the crystalline structure causes a beam of incident X-rays to diffract into many specific directions. By measuring the angles and intensities of these diffracted beams, a crystallographer can produce a three-dimensional picture of the density of electronswithin the crystal. From this electron density, the mean positions of the atoms in the crystal can be determined, as well as their chemical bonds, their crystallographic disorder, and various other information.



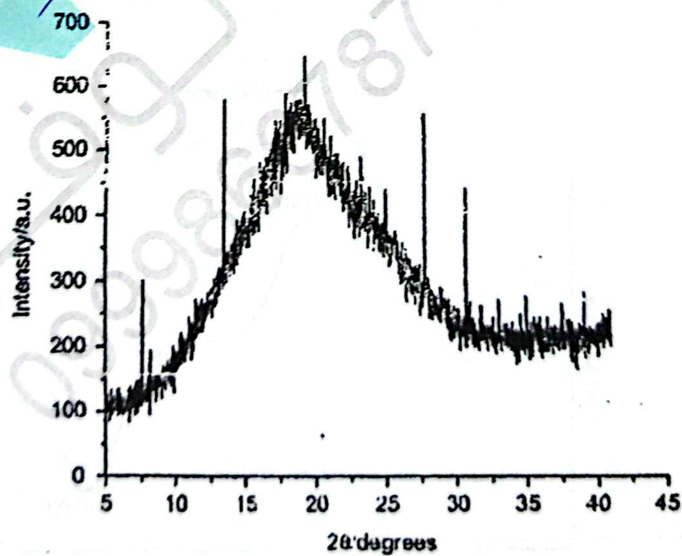
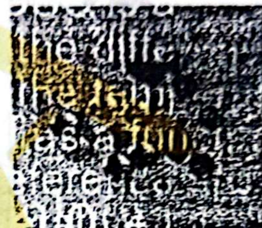


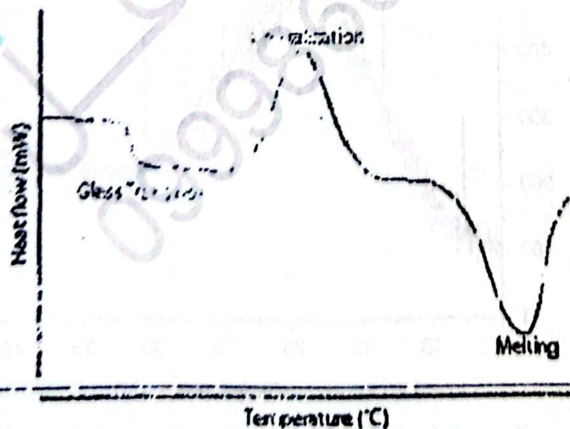
Figure 8.2 XRPD 'halo' seen for amorphous powders.

Differntial scanning calorimetry

Differential scanning calorimetry or DSC is a thermoanalytical technique in which the difference in the amount of heat required to increase the temperature of a sample and reference are measured as a function of temperature. Both the sample and reference are maintained at nearly the same temperature throughout the experiment.







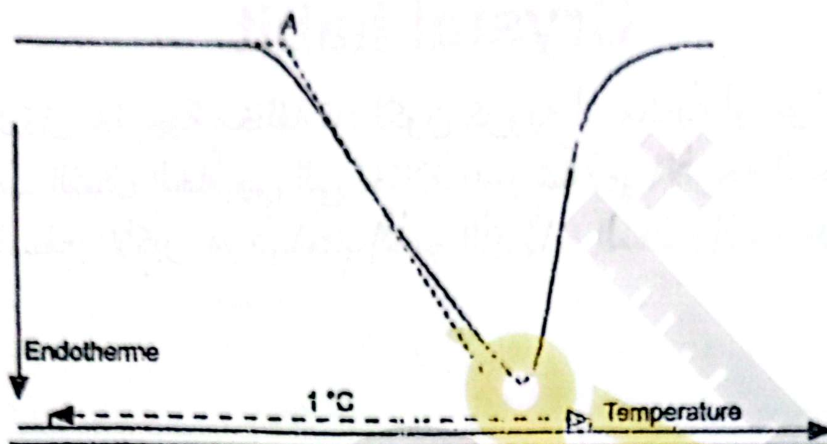


Figure 2.2.34.-1. – *Thermogram*

نسبة التبلور = كمية الحرارة اللازمة لصهر العينة/كمية الحرارة اللازمة لصهر المادة المتبلورة ١٠٠ % ١٠٠*

Table 1 - Polymer Heats of Fusion

Acronym (4)	Name	Enthalpy (kJ/mol)	Repeat Unit	Molecular Weight (g/mol)	Enthalpy (J/g)
PE	Polyethylene	4.11	$-CH_2-$	14.03	293
PP	Polypropylene	8.70	$-CH_2CH(CH_3)-$	42.08	207
PB	Polybutene-1	[illegible]	$-CH_2CH(C_2H_5)-$	56.1	125
POM	Polymethyleneoxide	9.79	$-CH_2O-$	30.03	326
PEOX	Polyethyleneoxide	8.66	$-CH_2CH_2O-$	44.05	197
PA6	Polycaprolactam	[illegible]	$-NH(CH_2)_5CO-$	113.2	230
PA11	Polyundecanolactam	[illegible]	$-NH(CH_2)_{10}CO-$	183.3	244
PA12	Polylaurylactam	[illegible]	$-NH(CH_2)_{11}CO-$	197.3	245
PA66	Poly(hexamethylene adipamide)	[illegible]	$-NH(CH_2)_6NHCO(CH_2)_4CO-$	226.3	226
PA69	Poly(hexamethylene nonanediamide)	69	$-NH(CH_2)_6NHCO(CH_2)_7CO-$	268.4	257
PA610	Poly(hexamethylene sebacamide)	[illegible]	$-NH(CH_2)_6NHCO(CH_2)_8CO-$	282.4	254
PA612	Poly(hexamethylene dodecanediamide)	[illegible]	$-NH(CH_2)_6NHCO(CH_2)_{10}CO-$	310.5	258
PVOH	Polyvinyl alcohol	7.11	$-CH_2CH(OH)-$	44.05	161
PET	Polyethylene terephthalate	26.9	$-O(CH_2)_2OCC_6H_4CO-$	192.2	140
PBT	Polybutylene terephthalate	32.0	$-O(CH_2)_4OCC_6H_4CO-$	220.2	145
PVF	Polyvinyl fluoride	7.54	$-CH_2CH(F)-$	46.04	164
PVDF	Polyvinylidene fluoride	6.70	$-CH_2CF_2-$	64.03	105
	Polytrifluoroethylene	5.44	$-CHFCF_2-$	82.0	66.3
PTFE	Polytetrafluoroethylene	4.10	$-CF_2-$	50.0	82.0
PVC	Polyvinyl chloride	[illegible]	$-CH_2CH(Cl)-$	62.50	176
PCTFE	Polychlorotrifluoroethylene	5.02	$-CF_2CF(Cl)-$	116.5	43.1
PEEK	Polyetheretherketone	37.4	$-C_6H_4COC_6H_4OC_6H_4O-$	288.3	130

الشكل البلوري الخارجي

Crystal habit

- للبلورات أشكال خارجية مختلفة فقد تكون كروية او مكعبة او موشورية او إبرية و يعود اختلاف الشكل الخارجي إلى اختلاف سرعة نمو الأوجه المختلفة للبلورة بحيث أن السطح الأكبر هو صاحب النمو الأبطأ و السطح الأسرع نموا سيختفي في النهاية.

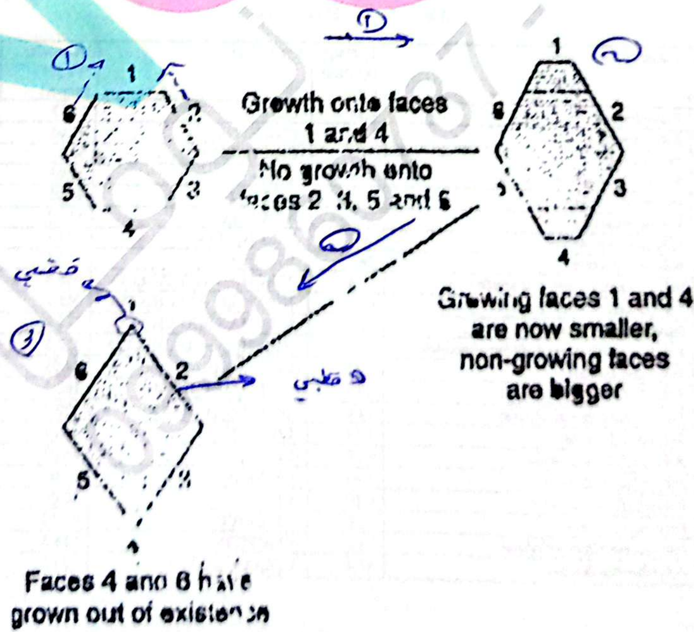


Fig. 8.10 • Demonstration of how growth onto faces 1 and 4 of a hexagonal crystal form result in the formation of a diamond

سطح البلورة الأكثر محبة للماء الأكثر ليتنفي

- يحدث هذا الاختلاف في النمو بسبب احتواء أسطح معينه من البلورة على زمر قطبية (مثل الحموض الكربوكسيلية) بشكل أكبر و سطوح أخرى تحوي زمر لا قطبية بشكل أكبر (مثل الميثيل)، و عندما تتم بلورة الدواء انطلاقا من محلول مائي فإن عملية البلورة تحدث بحيث تصبح البلورات أكثر قطبية اي أن السطح القطبي هو المهيمن بسبب نمو الأسطح اللاقطبية و العكس صحيح عندما تحدث البلورة من محلول لا قطبي.

لما تختفي

البلورة محلول مائي ← بلورة أكثر قطبية ← نمو الأسطح اللاقطبية واختفائها

- يمكن للشكل الخارجي للبلورات أن يغير من خصائص الأدوية و السواغات فعلى سبيل المثال يمكن أن تغير سرعة انحلال الدواء إذا ما تم تغيير نسبة المساحة السطحية إلى الحجم كما هو الحال عند المقارنة بين الشكل الإبري و الكروي حيث تمتلك كرة قطرها ٢٠ ميكرومتر نفس الحجم تقريبا لإبرة أبعادها ٣٣٥ مكم x ١٠ x ١٠ بينما تكون المساحة السطحية للإبرة أكبر ب ٢,٧ مرة من الكرية لذلك تنحل الإبر بشكل اسرع من الكريات.
- كما يمكن أن يؤثر اختلاف الشكل الخارجي في انسيابية المساحيق.
- يمكن هندسة الشكل الخارجي للبلورات بالتلاعب بسرعة نمو الأوجه المختلفة للبلورات.

Sphere:
radius 20 µm
volume 33,515 µm^3
surface area 5,027 µm^2



Needle:
length 335 µm, width and thickness 10 µm
volume 33,500 µm^3
surface area 13,600 µm^2

Cube:
length, width and thickness 32.2 µm
volume 33,386 µm^3
surface area 6,221 µm^2

Fig. 8.11 • The relative surface areas of a sphere, cube and needle that have similar volumes of material.

Solid dispersions

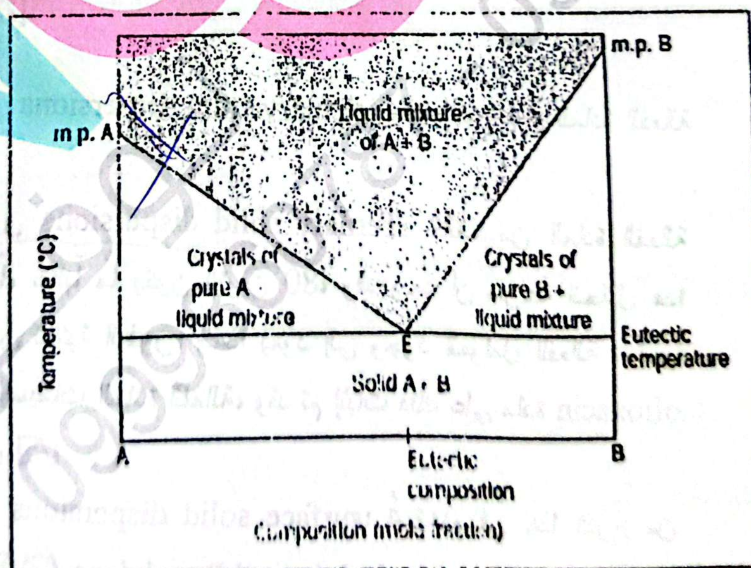
A solid solution comprises a solid solute molecularly dispersed in a solid solvent and is designed to improve the biopharmaceutical properties of drugs that are poorly soluble or difficult to wet.

Solid dispersions are *eutectic* mixtures comprising drug in microcrystalline form and a substance that is readily soluble in water (a carrier)

Below the eutectic temperature the mixture consists of a microcrystalline mixture of the components (Figure 1.5).

When the solid dispersion is added to water the soluble carrier dissolves, leaving the drug dispersed as very fine crystals which dissolve rapidly.

Examples of solid dispersions include griseofulvin–succinic acid, chloramphenicol–urea, sulfathiazole–urea, and niacinamide–ascorbic acid.



1-4- المبعثرات الصلبة solid dispersions

1-4-1 تعريف المبعثرات الصلبة:

تعرف بأنها تقنية تعتمد على بعثرة مادة فعالة واحدة أو أكثر ضمن قالب أو سواغ خامل محب للماء وعند تعرض هذا القالب للماء فإنه سيدخل بسرعة محرراً المادة الدوائية بشكل جسيمات غروينية فائقة النعومة (very fine colloidal particles) ذات سطوح مبللة [22]. أما عن الحالة الصلبة للمادة الدوائية فإما أن تكون بشكل بلورات صغيرة أو تتحول إلى الشكل اللابلوري [23].

1-4-2 أنواع المبعثرات الصلبة [22]:

1- مبعثرات صلبة ثنائية الطور Binary solid dispersions: وهي تتكون من المادة الفعالة والقالب فقط.

2- مبعثرات صلبة ثلاثية الطور Ternary solid dispersions: تتألف من المادة الفعالة والقالب وعامل فعال سطحياً، غالباً ما يكون التوين 80، وقد وجد أن سرعة انحلال هذا النوع من المبعثرات أكبر من ثنائية الطور وهذا يعود إلى وجود العوامل الفعالة سطحياً والتي تزيد من تبلل سطوح جسيمات المادة الفعالة، وقد تم إثبات ذلك على مادة ofloxacin من قبل مجموعة من الباحثين [25].

3- المبعثرات الصلبة السطحية surface solid dispersions: تُستخدم في هذا النوع من المبعثرات بوليمرات مثل (PVP) Polyvinyl Pyrrolidone، polyoxyethylene glycol (PEG)، (polyvinyl alcohol) PVA وتُحضر بطريقة الصهر حيث تضمن هذه التقنية ترسب جزيئات المادة الدوائية على سطح جزيئات البوليمر، مما يؤدي إلى تحسن كبير في سرعة الانحلال نتيجة للنقص الكبير في حجم جسيمات المادة الدوائية.

ويمكن أن تصنف المبعثرات الصلبة أيضاً حسب الحالة الصلبة للحامل على الشكل التالي:

1- المبعثرات الصلبة من الجيل الأول (first generation solid dispersions):

يعتمد هذا الجيل على استخدام حوامل بلورية crystalline carriers سريعة الانحلال بالماء مثل البوريا [26] والمانيتول [27]، والتي من محاسنها أنها ثابتة ثيرموديناميكياً ولكن سرعة تحريرها للمواد الدوائية أقل من الحوامل اللابلورية.

ومن الأمثلة على ذلك المبعثرات الصلبة للسلفاثيازول والكلورامفينكول باستخدام البوريا والتي أظهرت سرعة تحرر وتوافراً حيوياً عالياً مقارنة مع الصيغ التقليدية، ويعزى ذلك إلى تصغير أبعاد جسيمات المادة الدوائية وزيادة تبلل سطوحها [24].

2- المبعثرات الصلبة من الجيل الثاني (second generation solid dispersions):

بخلاف مبعثرات الجيل الأول فإن مبعثرات الجيل الثاني تستخدم فيها حوامل لا بلورية amorphous حيث تتوزع المادة الدوائية ضمن هيكلها غير المنتظم أبرز هذه الحوامل هي البوليمرات مثل (HPC) Hydroxypropylcellulose ,PVP

(الأفضل)

3- المبعثرات الصلبة من الجيل الثالث (third generation solid dispersions):
ظهرت فكرة هذا الجيل من خلال ملاحظة التحسن الواضح في مخططات الانحلال (dissolution profiles) عندما يكون الحامل أو البوليمر: خصائص فعالة سطحياً أو القدرة على تشكيل مستحلبات ذاتية self emulsifing. يستخدم هذا الجيل العوامل الفعالة سطحياً أو بوليمرات عديمة الشكل البلوري مع عوامل فعالة على السطح وقد أثبتت توافراً حيوياً عالياً بالإضافة لكونها مبعثرات ثابتة وذلك لقلة احتمال إعادة بلورة المادة الدوائية [24].

3-4-1 استخدامات المبعثرات الصلبة:

1- تحسين انحلالية المواد الدوائية ضعيفة الانحلال بالماء [17]، [30]
2- الحصول على مضغوطات سريعة التفتت [31]
3- إمكانية الحصول على أشكال مضبوطة التحرر [32] العيز الطب هو الأكبر
4- سرعة ظهور التأثيرات الدوائية، وخاصة مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، حيث يعتبر هذا أمراً أساسياً بالنسبة لهذه الأدوية في خفضها الألم والحرارة بسرعة.
5- زيادة مدى امتصاص الدواء [33]، [34] ومعدله، وإنقاص الاستقلاب قبل الجهازي، بسبب حصول إشباع لأنزيمات الاستقلاب، كما في الاستراديول [35]، أو تثبيط تلك

الأنزيمات من قبل الحامل مثل حالة المبعثر الصلب morphin-tristearin [36]، وهذا ما يدفع إلى خفض الجرعة الدوائية

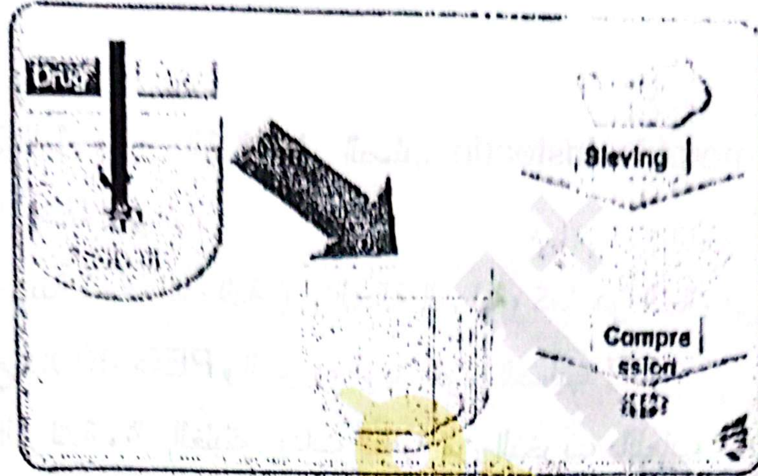
6- الانتقال من الحالة السائلة للمادة الدوائية إلى الحالة الصلبة، كما هو الحال في كلوفيبرات وبنزويل بنزاوات مع PEG 4000 والذي يعطيها القوام الصلب [37]

7- حماية بعض المواد الدوائية مثل الغليكوزيدات القلبية من التخرب باللعاب عند استخدامها كأشكال شدقية buccal باستخدام حوامل PEG [38]

8- ثبات أعلى من المحافظ الجيلاتينية اللينة soft gelatin والتي تحتاج إلى تخزين مبرد

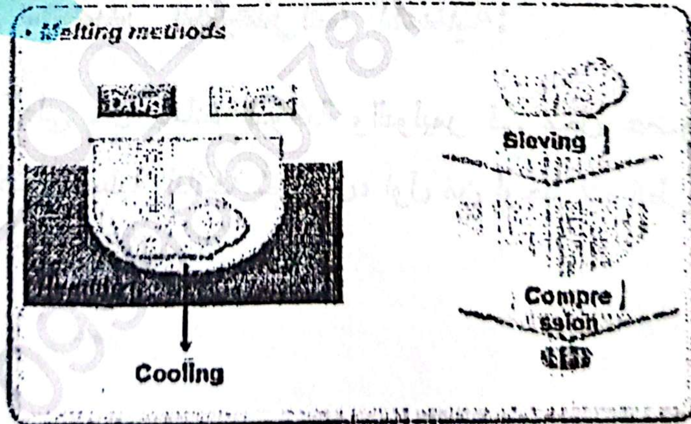
بعض طرائق تحضير المبعثرات الصلبة:

١- طريقة تبخير المحل: تقوم على حل المادة الدوائية والبوليمر في محل عضوي مناسب ثم تبخيره. تطحن الكتلة الصلبة الناتجة ثم تنخل، أول من أوجد هذه الطريقة Tachibana and Naamura [39]



الشكل (13): شكل تخطيطي لتحضير المبعثرات الصلبة بطريقة تبخير المحل

٢- طريقة الصهر: يسخن مزيج من المادة الدوائية والبوليمر حتى تمام الانصهار الكامل للمزيج وبعدها يبرد ويطحن وينخل بمناخل مناسبة. أول من أوجدها sekiguchi and Obi [40]



الشكل (14): شكل تخطيطي لتحضير المبعثرات الصلبة بطريقة الصهر

3- طريقة الترسيب المشترك (co-precipitation): تحل كمية دقيقة من الحامل في الماء، وتحل المادة الدوائية في المحل العضوي المناسب، وبعد الانحلال التام يضاف المحلول المائي إلى المحلول العضوي، ومن ثم تبخر المحلات بالحرارة. تجفف الكتلة الصلبة الناتجة وتنخل حتى الحصول على الأبعاد المطلوبة.

المزج المنظم -Ordered mixing-

- من المتوقع حدوث انفصال عند مزج مسحوق ناعم مع مسحوق خشن بسبب الاختلاف في الأبعاد. و لكن في بعض الحالات إذا كان أحد مكونات المزيج عبارة عن مسحوق فائق النعومة (Micronized) فإنه يمكن أن يدمص على مواقع فعالة من سطح حامل أكبر و تظهر مقاومة اكبر للانفصال، و لهذا الأمر تأثير في التقليل من الانفصال مع الحفاظ على خصائص تدفق جيدة.
- تم ملاحظة هذا الأمر لأول مرة خلال مزج بيكربونات الصوديوم الميكرونية مع بلورات السكر حيث وجد ان المزيج يبدي انفصالاً طفيفا و دعيت هذه الظاهرة بالمزج المنظم أو المرتب.
- تم استخدام هذا المزج المنظم عند تحضير الصادات الحيوية بشكل شرابات جافة يضاف إليها الماء قبل الاستخدام لتعطي محلولا أو معلقا و في هذه الحالة يمزج الصاد الحيوي و هو بشكل مسحوق ناعم و يدمص على سطح جسيمات سكروز أو سوربيتول أكبر حجما.

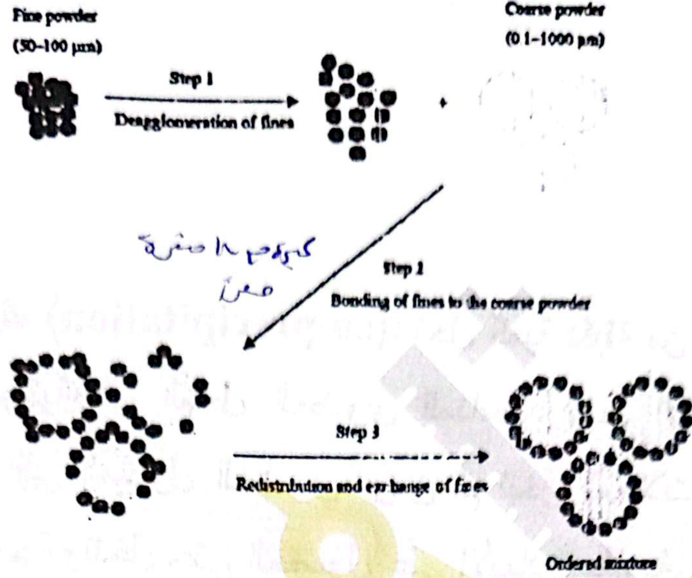
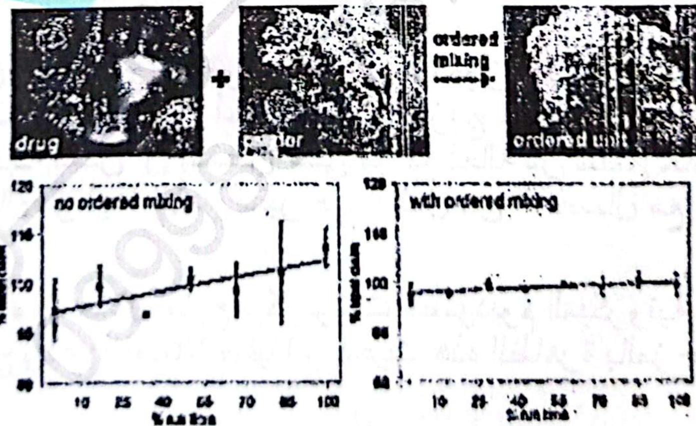


Fig. 1.Various steps in the process of ordered mixing.

- يحدث المزج المنظم بدرجة ما في كل عملية مزج لمساحيق صيدلانية بسبب قوى الالتصاق و الارتباط بين المكونات و لكنه يحدث بشكل أكبر عند تواجد جسيمات صغيرة لأنها تملك مساحة سطحية كبيرة و بذلك تكون قوى الالتصاق التي تحمل الجسيمات إلى موقع الادمصاص على سطح الجسيمات الكبيرة أكبر من قوى الجاذبية.
- و هذا المزج مفيد في حالة تحضير المضغوطات بطريقة الضغط المباشر لأن المساحيق تكون عادة عرضة للانفصال.





Powder Technology

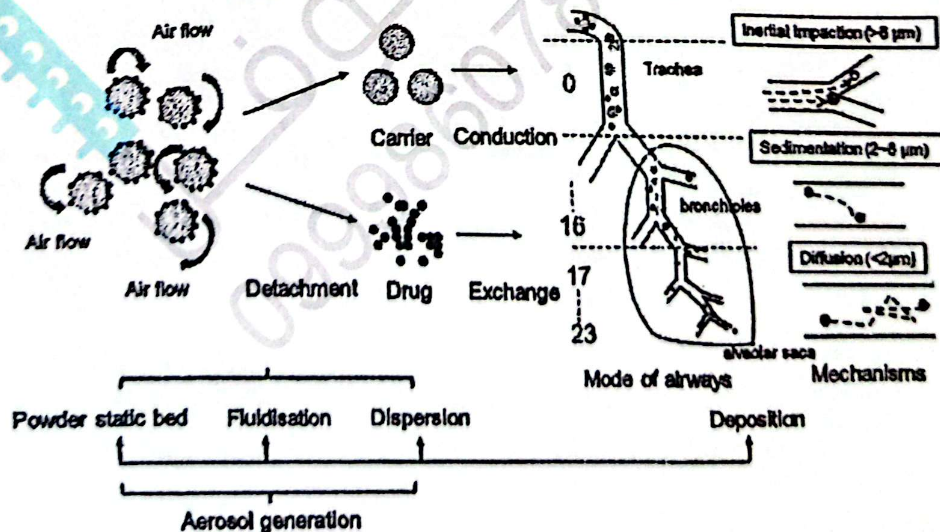


Harnessing ordered mixing to enable direct-compression process for low-dose tablet manufacturing at production scale

Abstract

This study demonstrates that the simple direct-compression process can be enabled for low-dose tablet manufacturing through the preparation of an optimal ordered mixture. By producing low-dose tablets containing a micron-sized active pharmaceutical ingredient (API), we showed that excellent content uniformity of a drug product can be accomplished through direct compression, when ordered mixing was introduced as part of the

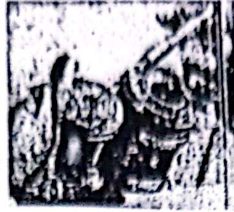
- إن أجهزة إنشاق المساحيق الجافة تستخدم المزج المنظم لإيتاء الدواء إلى الرئتين و في هذه الحالة يجب أن يكون الدواء صغير الأبعاد (ميكرونيا) ليصل إلى مكان تأثيره المطلوب.
- و عن طريق إدمصاص الدواء على سطح جسيمات حاملة أكبر غالبا (اللاكتوز) فإنه من الممكن تأمين منتجا يؤمن جرعة صحيحة عند كل استنشاق.



- يمكن أن يحدث انفصال المساحيق الممزوجة مزجا منظما في الحالات التالية:
- إذا كانت جسيمات الحامل مختلفة الأبعاد.
- وجود منافسة على المواقع الفعالة من الجسيمة الحامل.
- إذا لم يكن هناك كمية كافية من جسيمات الحامل.

الأدوية المشعة

Radiopharmaceuticals







Radiopharmaceuticals

الأدوية المشعة: هي مواد صيدلية نشيطة إشعاعيا تستخدم (1) للتشخيص أو (2) للإجراءات العلاجية.

خلال العقود الثلاثة الماضية أصبح اختصاص الصيدلة النووية ذو اهمية كبيرة و يساهم بشكل إيجابي في ممارسة الطب النووي و يركز هذا الاختصاص على مأمونية و فعالية استعمال الأدوية المشعة.

التطبيق الرئيسي للأدوية المشعة هو في المجال التشخيصي اما في مجال العلاج فهو قيد التطوير.

على سبيل المثال يوجد حاليا أكثر من ١٠٠ منتوج دوائي مشع و للنسبة العظمى من هذه المنتوجات تطبيقات في في طب القلب (مثل إرواء العضلة القلبية) و في علم الأورام (تصوير الورم و مكان توضعه) و في علم الأعصاب (مثل الإرواء الدماغي) كما تستخدم في تشخيص أمراض الكلية.

يتألف الدواء المشع من (1) مكون دوائي (بروتين- جسم مضاد- مركبات عضوية- مركبات لاعضوية صيدلية) و (2) مكون مشع. تحتوي معظم النظائر المشعة على مكون يصدر أشعة غاما.



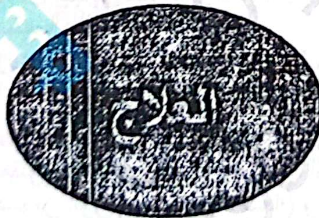
أصبح اختصاص الصيدلة النووية أو المشعة خلال العقود الثلاثة الماضية ذا مستوى عال ويساهم بشكل إيجابي في ممارسة الطب النووي

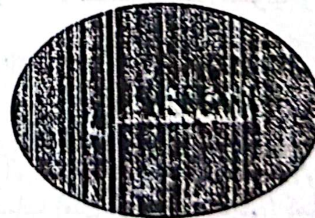
تم الاعتراف بالصيدلة النووية كاختصاص مستقل عام ١٩٧٨ من قبل مجلس الاختصاصات الصيدلية





تم تقسيم الأدوية المشعة في حقلين رئيسيين:





التشخيص بالأدوية المشعة هو المجال الأقدم والاكثر تقدما من العلاج بمثل هذه المواد.



هناك أكثر من ١٠٠ منتج دوائي مشع ولها تطبيقات في طب القلب، وفي علم الأورام مثل تصوير الورم وتوضعه، وفي علم الأعصاب، وكذلك في طب الكلية

.



هام

يستعمل الطب النووي كوسيلة علاجية في بعض الحالات

مثل:



← سرطان الغدة الدرقية

← [illegible] الدرقية

علاج ـ تصغير الأورام الغدة الدرقية

٦



يستعمل الطب النووي كوسيلة علاجية في بعض الحالات

مثل: [illegible] (Graves Disease) (الدراق الجحوظي)





٧



يستعمل الطب النووي كوسيلة علاجية في بعض الحالات

مثل:


[illegible]

٨

النظائر: المواد التي تملك نفس العدد من البروتونات و أعدادا مختلفة من النترونات تسمى النظائر و قد تكون ثابتة أو غير ثابتة. النظائر غير الثابتة هي النشيطة إشعاعياً لأن نواتها تخضع لإعادة ترتيب أثناء التحول إلى الحالة الثابتة فتتحرر الطاقة.

ثمة اختلاف هام بين الأدوية المشعة و الأدوية التقليدية هو: النقص في الفعالية الفارماكولوجية للأدوية المشعة و هي تستعمل: كقوائف للعمليات الفيزيولوجية و الفائدة الكبيرة من استعمالها: هي أن نشاطها الإشعاعي يسمح بمراقبة خارجية غير باضعة كما تستخدم في العلاج الإشعاعي المستهدف.

تصميم الأدوية المشعة

Radiopharmaceuticals designing

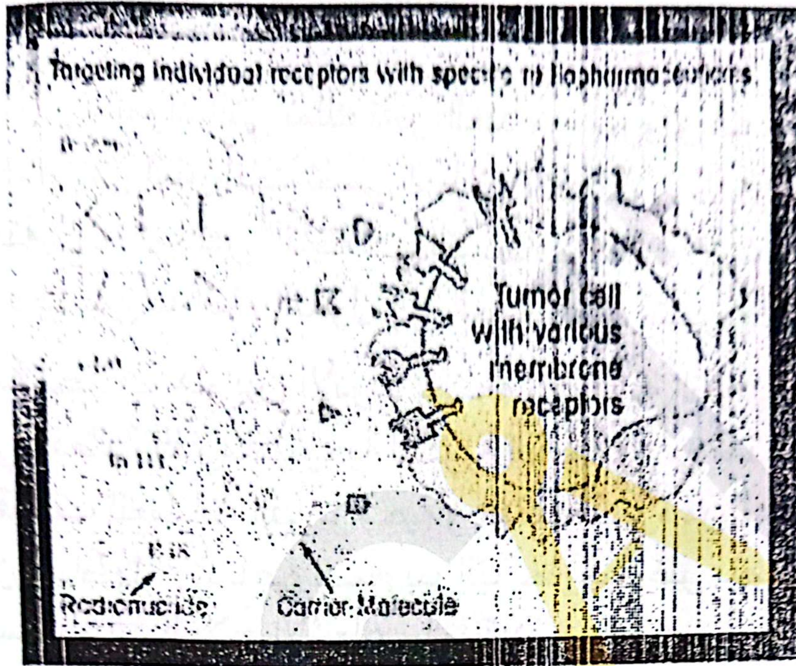
١) التوضع في عضو معين

First chosen is on basis of its preferential localization in given organ

٢) المشاركة في الوظيفة الفيزيولوجية للعضو

or

its participation in the physiologic function of the organ



لا يعاد ترتيب كل ذرات النظائر غير الثابتة بشكل كامل في نفس اللحظة. يصطلح على تسمية الوقت اللازم ليتلاشى ٥٠% من النشاط الأصلي للنظير المشع بالعمر النصفي للنشاط الإشعاعي و هو يتراوح بشكل واسع.

يملك الكربون ١٤ نصف عمر نشاط إشعاعي بحدود ٥٧٣٠ سنة بينما الصوديوم ٢٤ يملك نصف عمر ١٥ ساعة فقط و الكريبتون ٨١ له نصف عمر ١٣ ثانية.

لم يفيدني التصوير

يمكن أن يحسب نشاط المواد النشيطة إشعاعيا بمعادلة تلاشي تسمح للطبيب أن يتنبأ بالنشاط الإشعاعي عند أي لحظة من الزمن:

$$A_t = A_0 e^{-\lambda t}$$

- A_t = activity at time t
- A_0 = initial activity
- λ = decay constant
- t = time

يعبر عن نشاط المواد النشيطة إشعاعيا بعدد التحولات النووية خلال واحدة الزمن و بسبب التلاشي يتناقص كل النشاط الإشعاعي مع الزمن و كلما كبرت ثابتة التلاشي كلما تسارعت عملية التلاشي و تناقص نصف العمر

الوحدة الأساسية للنشاط الإشعاعي هي كوري و تعادل ٣٧٠٠*١٠^١٠ تحول نووي بالثانية

واحدة النشاط الاشعاعي وفق نظام الوحدات الدولي هو البكويرل و يكافئ ٢٧٠٣*١٠^-١١ كوري

Radioactivity



لقد تم اكتشاف النشاط الإشعاعي عن طريق عدد من الباحثين ومنهم:

Henri Becquerel

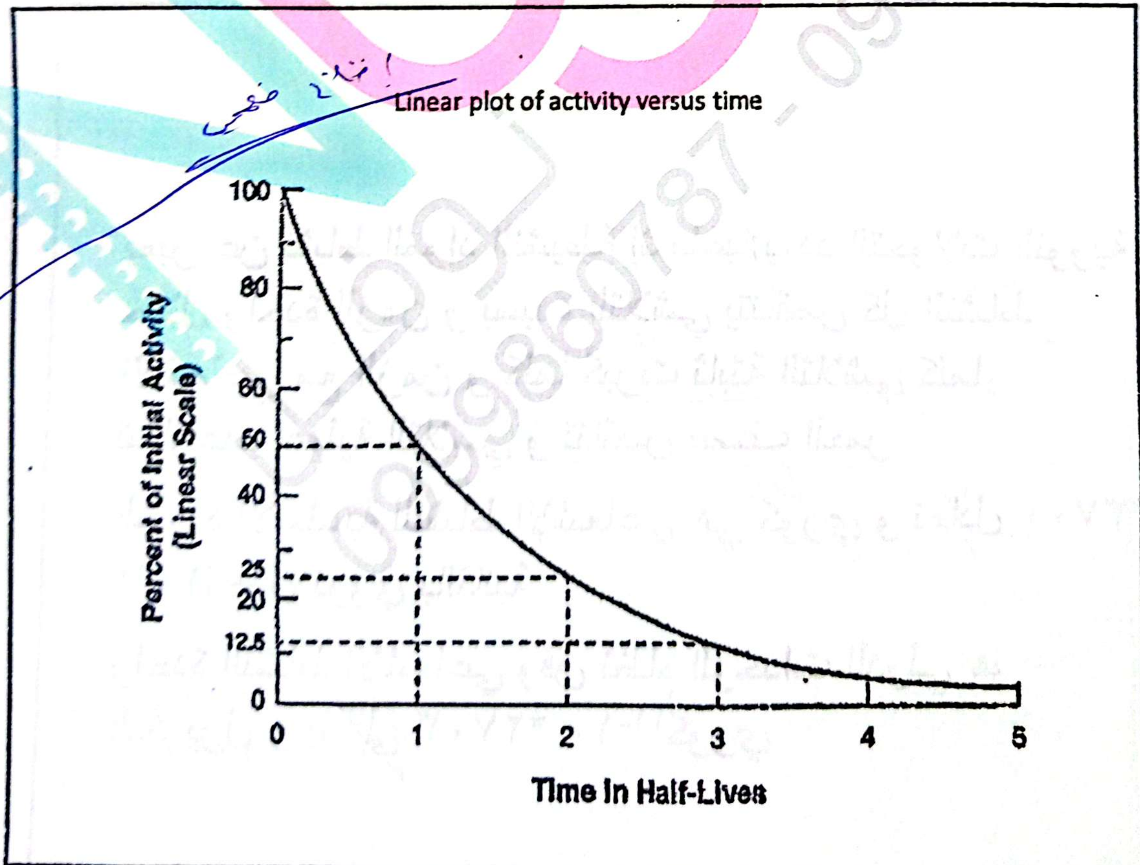


Marie und Pierre Curie



Wilhelm Röntgen









إن الأنماط الرئيسية الثلاثة لتلاشي الإشعاع هي:

- جسيمات ألفا alpha particles
- وجسيمات بيتا beta particles
- وفوتونات غاما gamma photons

١٧

الأنماط الرئيسية الثلاثة لتلاشي الإشعاع:



جسيمات ألفا:

α-particles  (2 Protons, 2 Neutrons)



مثال : $^{238}U \longrightarrow {}^{234}Th + \alpha + \Delta E$

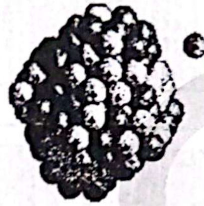
١٨



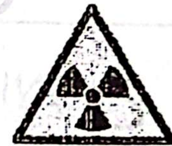
الأنماط الرئيسية الثلاثة لتلاشي الإشعاع:

جسيمات بيتا: إما أن تكون الكترونات سالبة negatrons، أو الكترونات موجبة positrons

- β-Radiation: *example* ^{3}H, ^{11}C



١٩

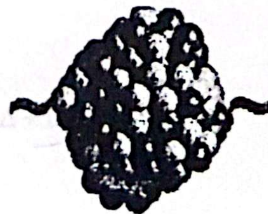


الأنماط الرئيسية الثلاثة لتلاشي الإشعاع:

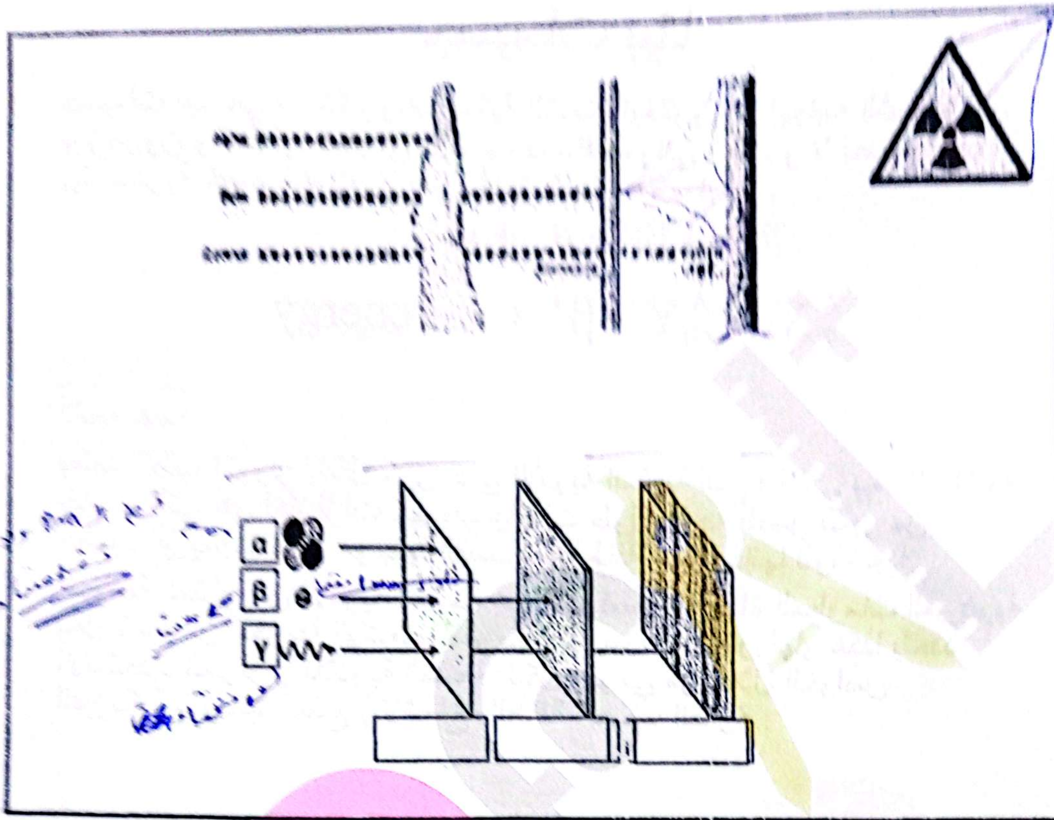
أشعة غاما: اهتزازات كهرطيسية تقارن بالضوء لكن بطول موجة أقصر بكثير ← طاقته عالية جداً قادر على الاختراق

إشعاعات γ electromagnetic rays





٢٠



جسيمات ألفا

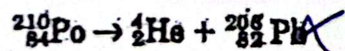
تصرف جرعات الأدوية المشعة للمرضى بوحدات النشاط خصوصا ميلي كوري أو ميكروكوري.

الأنماط الرئيسية الثلاثة لتلاشي الإشعاع هي جسيمات ألفا و جسيمات بيتا و فوتونات غاما

تمتلك جسيمات ألفا الكتلة و كمية الاشعاع الأكبر و تتألف من بروتونين و نترونين مماثلة لنواة الهليوم.

عندما تفقد جسيمة ألفا الطاقة تنقص سرعتها و تجذب إليها الكترونات و تصبح ذرة هليوم

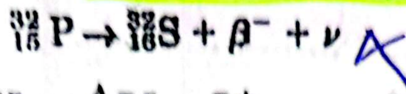
معظم جسيمات ألفا غير قادرة على اختراق الطبقات الخارجية للجلد أو أن تنفذ من خلال قطعة رقيقة من الورق و لكن بسبب شحنتها الاشعاعية الكبيرة فإنها تسبب مقدارا كبيرا من الضرر للمنطقة المباشرة التي تتعرض لها و ذلك من خلال تحطيم الدنا.



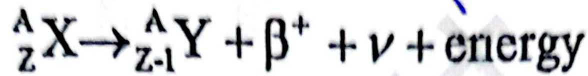
$$^{210}_{84}Po \rightarrow ^{4}_{2}He + ^{206}_{82}Pb$$

جسيمات بيتا

جسيمات بيتا هي إما الكترونات سالبة الشحنة نيغاترون و إيجابية الشحنة بوزيترون و تستطيع اختراق الانسجة لمسافة حوالي ١ ملم و لا تعد جسيمات بيتا مخربة كجسيمات الفا إذ يمكن أن تستعمل علاجيا.



$$^{32}_{15}P \rightarrow ^{32}_{16}S + \beta^{-} + \nu$$



$$^{A}_{Z}X \rightarrow ^{A}_{Z-1}Y + \beta^{+} + \nu + energy$$

أشعة غاما

يعتمد الطب النووي بشكل كبير على الأدوية المشعة التي تتلاشى بإصدار أشعة غاما و التي هي اهتزازات كهرطيسية ذات طول موجة أقصر بكثير من الضوء و بسبب طول موجتها القصير و الطاقة العالية فإنها نفوذة جدا.

الجرعة المثالية من الأدوية المشعة هي التي تسمح بإعطاء المعلومات المرغوبة بأقل كمية من الجرعة الإشعاعية أو بأقل تعرض للمريض لها و هكذا يتحدد الاستخدام السريري للأدوية المشعة بشكل رئيسي من خلال الخواص الفيزيائية للنوكليد المشع (الاشعاع- الطاقة- نصف العمر)

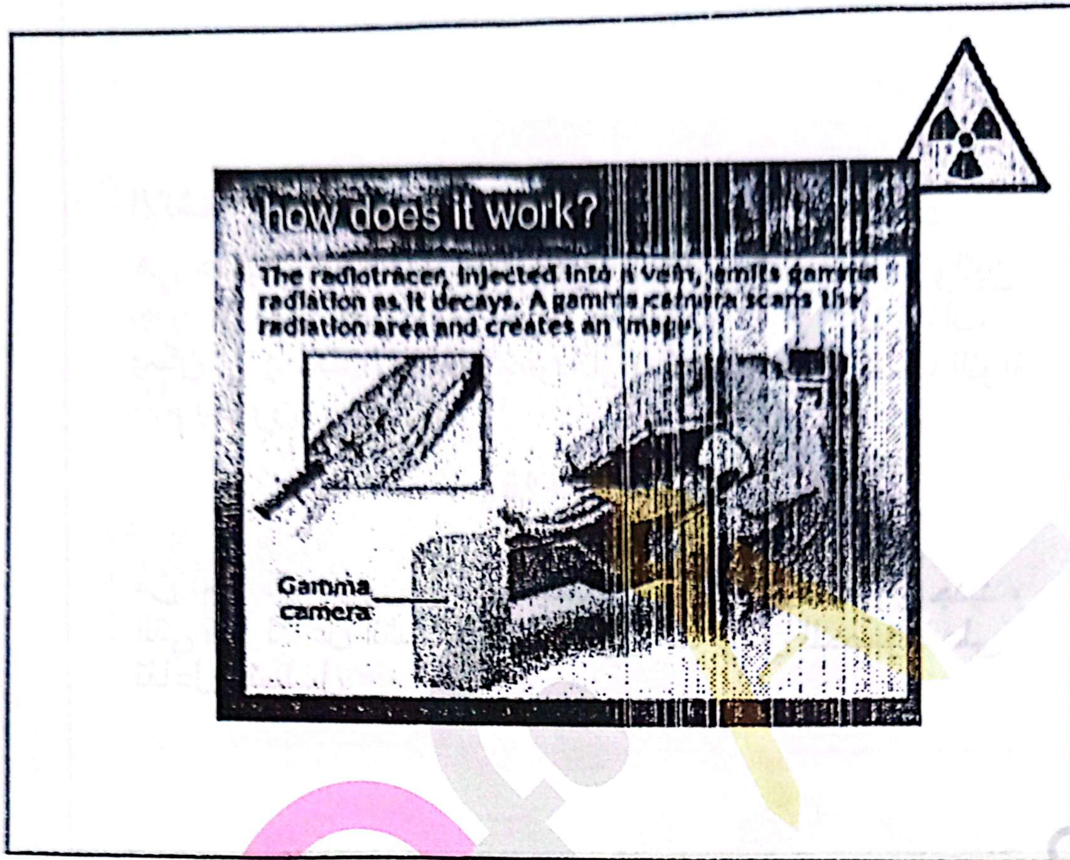
علاج تدمير الخلايا السرطانية β

تصوير تشخيص γ

تحرز أفضل صور تشخيصية بأخفض جرعة إشعاعية إذا كان:

(1) للنوكليد المشع نصف عمر قصير و يصدر أشعة غاما فقط مثل التيكنيتيوم ٩٩ م (نصف العمر ٦ ساعات و يصدر أشعة غاما) و يتم الكشف عنه بشكل ممتاز باستخدام كاميرا غاما.

في الاستعمال العلاجي يجب أن يصدر النوكليد المشع إشعاع جسيماتي أي جسيمات بيتا و التي تستودع الإشعاع داخل العضو المستهدف و اليود ١٣١ هو مثال رئيسي و يستعمل لفرط الدرق و للقضاء على أورام الغدة الدرقية و بسبب أن اليود ١٣١ يصدر كلا من جسيمات بيتا وأشعة غاما فيمكن استخدامه للتشخيص و للعلاج



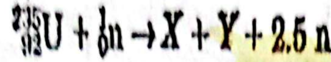
إنتاج الأدوية المشعة:

1) تفاعلات النترون ضمن المفاعل النووي:

يتم إنتاج الأدوية المشعة بهذه الطريقة بعملية تنشيط نووي في مفاعل نووي حيث تقذف الذرات الثابتة بزيادة من النترونات الموجودة في المفاعل فتعطي إضافة النترونات الناتجة إلى الذرات الثابتة ذرات، غير ثابتة و نظائر نشيطة إشعاعيا.

٢) الإنشطار النووي:

هي عملية نشيطة إشعاعيا يتم فيها انقسام نواة ثقيلة إلى نواتين جديدتين لهما نفس الحجم تقريبا مع إصدار ٢ أو ٣ نترونات. يمكن أن يحدث الإنشطار عفويا او يمكن أن يحدث بقذف النواة الأم بنترون.



$$^{235}_{92}U + ^{1}_{0}n \rightarrow X + Y + 2.5\,n$$

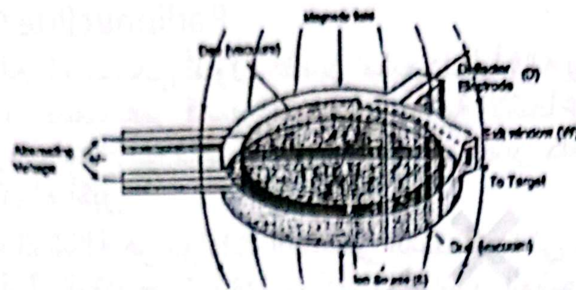
من أجل كل نترون مستهلك يتشكل وسطيا ٢,٥ نترون جديد و التي تبدأ تفاعل انشطار أنوية أخرى مما يؤدي للحصول على تفاعل متسلسل.

٣) العناصر المشعة المحضرة بالسيكلوترون:

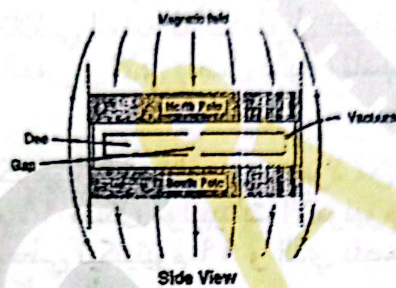
يتم تحضير العديد من العناصر المشعة بالسيكلوترون. يمكن استخدام السيكلوترون فقط مع الجسيمات المشحونة مثل الالكترونات و البروتونات و جسيمات الفا لأن الية مثل هذه الأجهزة تعتمد على التداخل بين الحقول المغناطيسية أو حقول الكهرباء الساكنة مع الشحنة الموجبة أو السالبة للجسيمة الخاضعة لعملية التسريع.

عندما يتم تسريع الجسيمات إلى سرعة عالية جدا قريبة من سرعة الضوء و عندما تملك طاقة هائلة يتم توجيهها لصدم ذرات مستهدفة محددة و يتم تحضير الصوديوم ٢٢ بهذه الطريقة انطلاقا من المغنزيوم.

Schematic view of a cyclotron

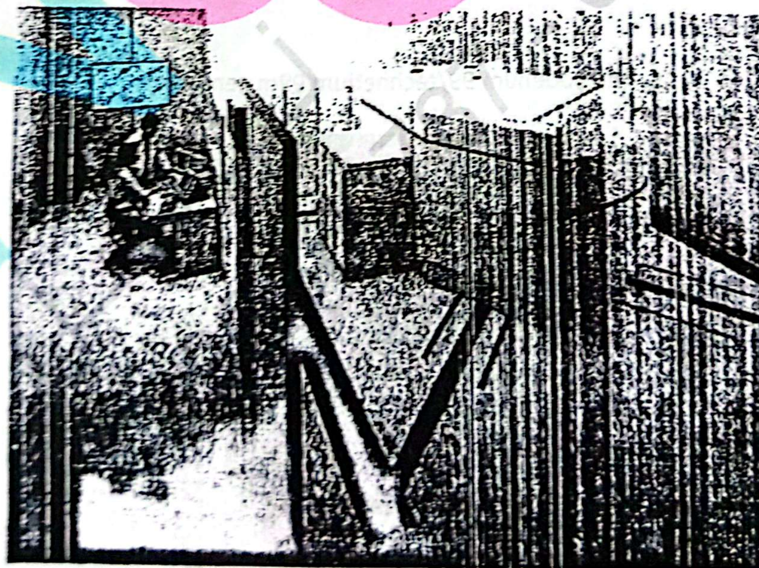


Top and bottom magnet removed



Side View

Hospital-based cyclotron facility



Radionuclide Generators

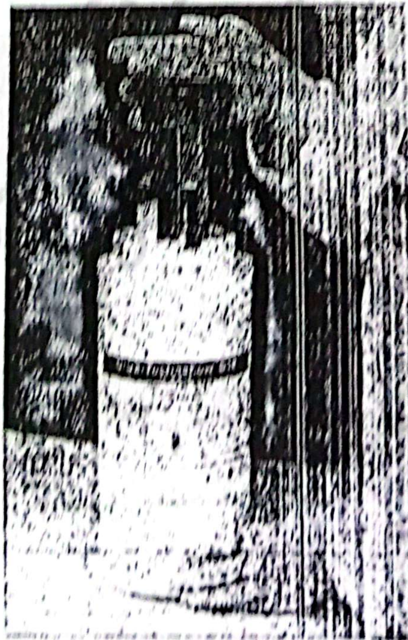
عندما يتطلب إجراء علاجي تناول عنصر مشع داخليا فإنه ينصح باستخدام عنصر مشع ذو نصف عمر قصير للتخلص من الإشعاع الناتج من المريض و من الواضح أنه كلما كان نصف العمر أقصر كلما كانت مشكلة تقديم الدواء أكبر.

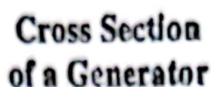
أحد حلول هذه المشكلة هو مولدات العناصر المشعة و التي تستخدم ظاهرة الانحلال المتسلسل المتتالي. تستخدم مولدات العناصر المشعة آلية لفصل عنصر مشع ابن قصير نصف العمر مفيد علاجيا من عنصر مشع أب طويل نصف العمر. إن الانحلال المشع للأب طويل نصف العمر يعطي ابن منشط إشعاعيا قصير العمر و الذي يفصل بآلية مناسبة عن الأب.

على سبيل المثال:

مولد الموليبدينوم ٩٩/ تكنيشيوم ٩٩ يتألف من عمود من أكسيد الألمنيوم ويمتص عليه الموليبدينوم ٩٩ بشكل موليبدات الأمونيوم. الانحلال المشع للموليبدينوم ٩٩ يعطي تكنيشيوم ٩٩ و الذي يفصل عن العمود باستخدام محلول ٠,٩% كلور الصوديوم

Molybdenum 99/technetium 99m generator





Clinically used radionuclide generator systems in nuclear medicine

Table 29-4. Selected Radionuclide Generators

PARENT ISOTOPE	HALF-LIFE	DAUGHTER ISOTOPE	HALF-LIFE	MODE OF DECAY
^{68}Ge	271 d	^{68}Ga	68 m	β^+
^{81}Rb	4.7 h	^{81m}Kr	13 s	I.T.
^{82}Sr	25 d	^{82}Rb	1.3 m	β^+
^{87}Y	80 h	^{87m}Sr	2.8 h	I.T.
^{90}Sr	28 y	^{90}Y	64 h	β^-
^{99}Mo	67 h	^{99m}Tc	6.0 h	I.T.
^{109}Cd	453 d	^{109m}Ag	39.2 s	I.T.
^{113}Sn	118 d	^{113m}In	1.7 h	I.T.
^{115}Cd	53.4 h	^{115m}In	4.5 h	I.T.
^{122}Xe	20 h	^{122}I	3.6 m	β^+
^{132}Te	3.2 d	^{132}I	2.3 h	β^-
^{137}Cs	30 y	^{137m}Ba	2.6 m	I.T.
^{144}Ce	285 d	^{144}Pr	17.3 m	β^-
^{178}W	21.5 d	^{178}Ta	9.4 m	β^+
^{191}Os	16 d	^{191m}Ir	4.9 s	I.T.
^{195m}Hg	41 h	^{195m}Au	30.6 s	I.T.
^{225}Ac	10 d	^{213}Bi	45.6 m	α, γ, β^-

التوسيم الإشعاعي للمركبات لتحضير قوانف مشعة و ادوية مشعة صيدلية:

طرق التوسيم الاشعاعي:

يمكن لبعض العناصر المشعة أن تستخدم بشكلها المفرد أو بشكل املاح و ذلك لغايات طبية أو صيدلية و هي لا تتطلب معالجة إضافية غير فصلها و تنقيتها بعد إنتاجها. و لكن معظم العناصر المشعة يجب أن يتم إدخالها إلى جزيئة أو مركب ما لتشكيل قانف مشع مفيد أو دواء مشع صيدلي.

أهم الطرق المستخدمة و المسماة بالتوسيم الإشعاعي هي:

- إدخال توسيم أجنبي: على سبيل المثال لايشكل التيكنيتيوم ٩٩ جزءا من أي مركب، مفيد طبيا و لهذا السبب يجب تطوير طريقة لاستخلابه بمركبات متعددة ذات أهمية.

- مبادلة النظائر: و يتم في هذه العملية استبدال ذرة ثابتة و التي هي مكون طبيعي للجزيئة الدوائية بنظير مشع لنفس العنصر.

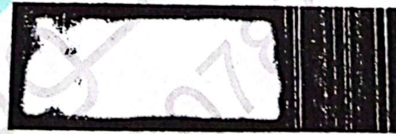
مثال: استبدال اليود الثابت ١٢٧ باليود المشع ١٢٣ في بعض الجزيئات الحاوية على اليود.

التوسيم بالمخلبات ثنائية المجموعة الوظيفية: المخلبات ثنائية المجموعة الوظيفية هي جزيئة تستخدم لربط جزيئة ما بالعنصر المشع.

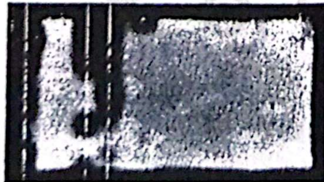
- الاصطناع الحيوي: يحدث هذا التفاعل عندما يتم إدخال عنصر مشع ضمن جزيئة من خلال عملية اصطناع حيوي.

مثال: عندما يوضع الكوبالت ٥٧ النشيط إشعاعيا في وسط نمو للجراثيم المنتجة للسيانوكوبالامين مما يؤدي لإصطناع فيتامين ب ١٢ نشيط إشعاعيا.

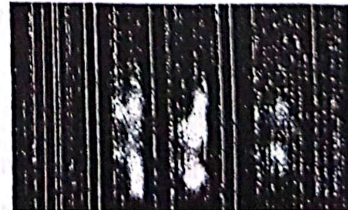
Chelation compounds



DTPA
Diethylentetraaminpentaacetyl acid



DOTA
1,4,7,10 –tetraazacyklododekan-N,N,,N'', N''', tetraacetyl acid



H_4do3a-PBnNH2
10-[4-aminobenzyl(hydroxy)fosfonylmethyl]-1,4,7,10-tetraazacyklo-1,4,7-triacetyl

تحضير الأشكال الصيدلية الإشعاعية:

تحضر بعض الأشكال الصيدلية الإشعاعية في شكلها النهائي في معامل التصنيع و البعض الأخر يتم تحضيره و تركيبه في الصيدلية النووية أو قسم الطب النووي.

Properties of the ideal diagnostic radiopharmaceutical

1. Pure gamma emitter
2. Effective half-life = 1.5 X test duration.
3. High target:nontarget ratio.
4. Minimal radiation dose to patient and Nuclear Medicine personnel
5. Patient Safety
6. Chemical Reactivity
7. Inexpensive, readily available radiopharmaceutical.
8. Simple preparation and quality control if manufactured in house.

TABLE 18.1 REPRESENTATIVE RADIOPHARMACEUTICAL DRUGS AND PRIMARY USES

DRUG	TRADE NAME	PRIMARY USES
^{111}In oxyquinoline	Indium 111 Oxine	Radiolabel autologous leukocytes and platelets
^{111}In capromab pendetide	ProstaScint	Monoclonal antibody for imaging prostate cancer
^{111}In pentetreotide	OctreoScan	Imaging of neuroendocrine tumors
^{123}I sodium iodide	–	Thyroid imaging and uptake
^{131}I sodium iodide	–	Thyroid imaging, uptake, therapy
^{131}I tositumomab	Bexxar	Treatment of non-Hodgkin lymphoma
^{131}I mIBG	–	Treatment of neuroendocrine tumors
^{99m}Tc exametazime	Ceretec	Cerebral perfusion, radiolabeling autologous leukocytes
^{99m}Tc macroaggregated	Pulmonite	Pulmonary perfusion albumin
^{99m}Tc mebrofenin	Choletec	Hepatobiliary imaging
^{99m}Tc medronate (MDP)	–	Bone imaging
^{99m}Tc mertiatide	TechneScan MAG3	Renal imaging
^{99m}Tc oxidronate (HDP)	OsteoScan HDP	Bone imaging
^{99m}Tc pentetate (DTPA)	Techneplex, TechneScan DTPA	Renal imaging and function studies; radioaerosol ventilation imaging
^{99m}Tc pertechnetate	–	Imaging of thyroid, salivary glands, ectopic gastric mucosa, parathyroid glands, dacryocystography, cystography
^{99m}Tc red blood cells	UltraTag	Imaging of gastrointestinal bleeding, cardiac chambers, cardiac first-pass, gated equilibrium imaging
^{99m}Tc sestamibi	Cardiolite, Miraluma	Imaging of myocardial perfusion, breast tumor
^{99m}Tc sulfur colloid		Imaging of reticuloendothelial system, bone marrow, gastric emptying, gastrointestinal bleeding, lymphoscintigraphy, arthrograms
^{99m}Tc tetrofosmin	Myoview	Myocardial perfusion imaging
^{201}Tl	–	Myocardial perfusion imaging; parathyroid and tumor imaging
^{133}Xe	Dupont Xenon, Mallinckrodt Xenon, GE Healthcare Xenon	Pulmonary ventilation imaging
^{90}Y microspheres	TheraSphere	Therapy for biopsy-proven, unresectable hepatocellular carcinoma
^{90}Y ibritumomab tiuxetan	Zevalin	Non-Hodgkin lymphoma
^{153}Sm lexidronam (EDTMP)	Quadramet	Palliation of bone pain of skeletal metastases
^{166}Ho-DOTMP	–	Bone cancer therapy
^{186}Re-HEDP	–	Bone cancer therapy

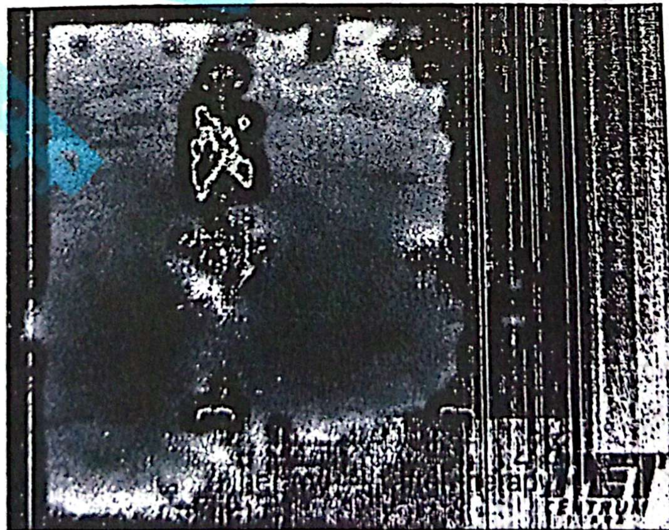
Application of radiopharmaceuticals

- **Treatment of disease: (therapeutic radiopharmaceuticals)**
  - **Chromic phosphate P32 for lung, ovarian, uterine, and prostate cancers**
  - **Sodium iodide I 131 for thyroid cancer**
  - **Samarium Sm 153 for cancerous bone tissue**
  - **Sodium phosphate P 32 for cancerous bone tissue and other types of cancers**
  - **Strontium chloride Sr 89 for cancerous bone tissue**

As an aid in the diagnosis of disease (diagnostic radiopharmaceuticals)

Radiopharmaceuticals used in tracer techniques for measuring physiological parameters (e.g. ^{51}Cr-EDTA for measuring glomerular filtration rate).

Radiopharmaceuticals for diagnostic imaging (e.g. ^{99m}TC-methylene diphosphonate (MDP) used in bone scanning).



أمثلة عن الأدوية المشعة

التيكنيتيوم ٩٩:

يملك نصف عمر قصير نسبيا حوالي ٦ ساعات مما يسمح بإعطاء كميات أعلى من النشاط الإشعاعي لإعطاء صور أسرع و أوضح بينما يتعرض المريض إلى جرعة إشعاع منخفضة و هو يوفر فيض من فوتونات غاما للتصوير دون التأثيرات الخطيرة لجسيمات بيتا و يستعمل بشكل واسع في التصوير الكبدي الصفراوي و مرض القلب الإقفاري.

كلوريد السترونسيوم ٨٩:

متوفر باسم ميتاسترون و هو محلول مائي عقيم غير مولد للحرارة للاستعمال الوريدي و يتلاشى بإصدار جسيمات بيتا و يستعمل في حالات سرطان العظم و ميزة استخدامه هو بقاؤه و تراكمه بتركيز هام في أفات العظم الخبيثة و لفترة أطول مما هو في العظم الطبيعي.

كلوريد التالوس: (تشخيص)

يتوفر بشكل محلول عقيم غير مولد الحمى للإعطاء الوريدي له نصف عمر ٧٣ساعة و يعد مضاهيا للبوتاسيوم حيث ينتقل بسرعة إلى العضلة القلبية و لذلك فهو يعتبر عامل مميز لتشخيص و إظهار إحتشاء العضلة القلبية و مرض القلب الإقفاري.

يوديد الصوديوم ١٢٣ (تشخيص)

متوفر بشكل كبسولة فموية يستعمل تشخيصيا لتقييم وظيفة الغدة الدرقية و شكلها حيث يصدر أشعة غاما. يتركز ٥ إلى ٣٠ % من الجرعة المعطاة في غدة الدرق خلال ٢٤ ساعة و له عمر نصفي حوالي ١٣ ساعة. تتوزع الجرعة المتبقية في السائل خارج الخلوي و لها نصف عمر فعال حوالي ٨ ساعات.